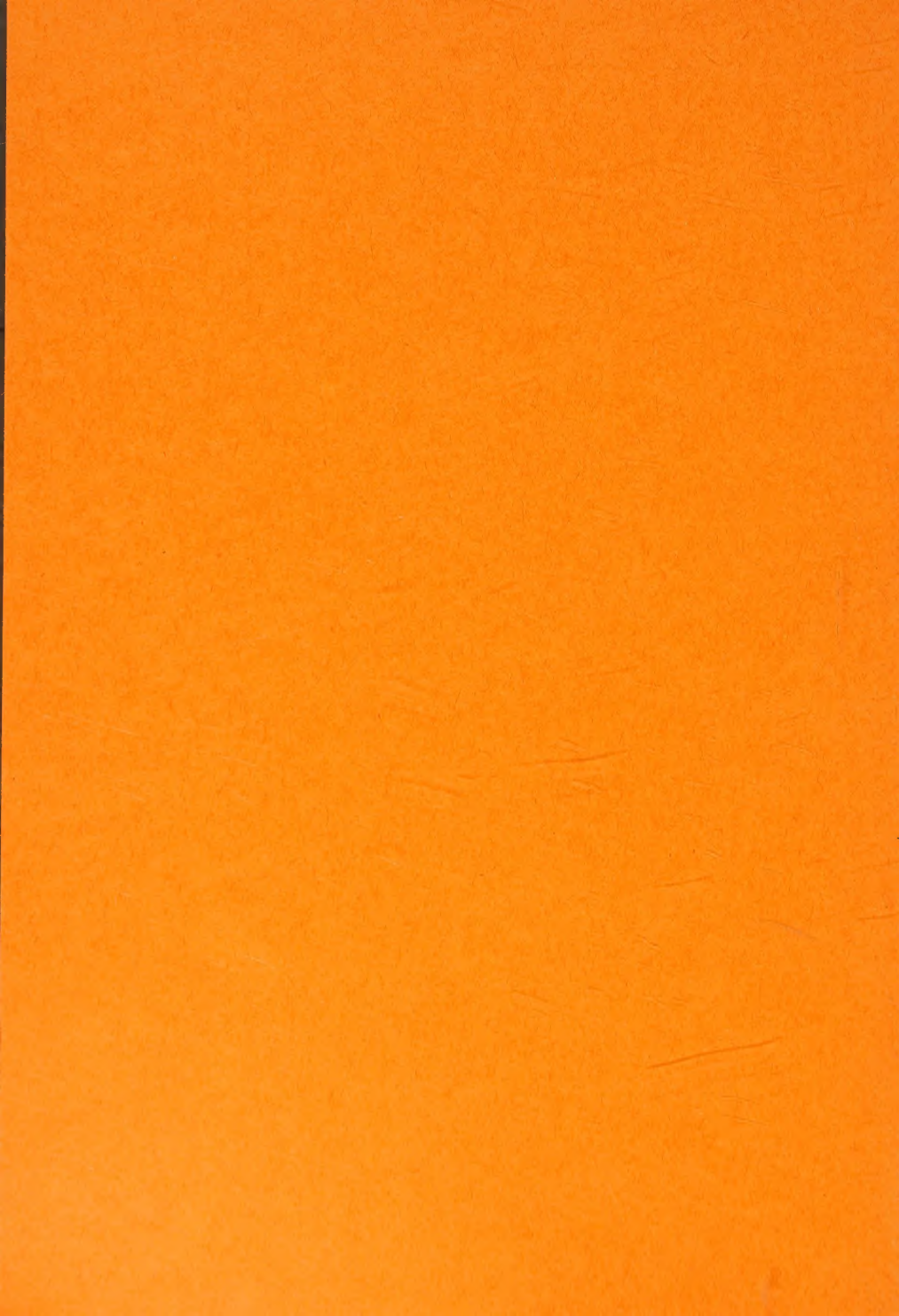


Knochenmark und Karzinomkrankheit

Thomas Binsack

1979



Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn) und aus der Abteilung
Hämatomorphologie am Institut für Hämatologie der Ges.
f.Strahlen-und Umweltforschung mbH / Assoziation mit
EURATOM, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Knochenmark und Karzinomkrankheit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Binsack

aus München

1979

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1979



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	3
<u>1. Knochenkarzinose in der Autopsie</u>	3
1.1. Die Häufigkeit der Knochenmetastasierung von Karzinomen	3
1.2. Die Häufigkeit der Knochenmetastasen bei den einzelnen Primärtumoren	4
1.3. Die Häufigkeit des Befalls einzelner Skelettregionen	7
Zusammenfassung	7
<u>2. Die klinische Diagnostik von Knochenmetastasen</u>	8
2.1. Klinische Symptome	8
2.2. Blutbild und klinisch-chemische Laborwerte	8
2.3. Röntgenuntersuchung bei Knochenmetastasen	15
2.4. Die Szintigraphie in der Diagnostik von Knochenmetastasen	18
2.5. Die zytologische Diagnostik von Knochenmarkmetastasen	20
2.6. Die diagnostische Bedeutung der Knochenbiopsie bei Karzinommetastasen	21
Zusammenfassung	23
<u>3. Die Histologie der Knochenmarkmetastasen</u>	23
3.1. Reaktive Veränderungen des Marks auf den metastatischen Befall	23
3.2. Veränderungen des Marks in der Nachbarschaft von Metastasen	25
3.3. Fasergewebe im Bereich der Knochenmarkmetastase	26
3.4. Veränderungen des Knochens bei metastatischem Befall	27
Zusammenfassung	30
<u>4. Die strukturelle Pathogenese der Metastasierung</u>	31
4.1. Der Vorgang der Metastasierung	31
4.2. Der Blutkreislauf im Markraum und seine Beziehungen zur hämatogenen Metastasierung	33
Zusammenfassung	34
<u>5. Tumorimmunologie und morphologische Reaktion</u>	34
Zusammenfassung	36

C. Material und Methoden

	Seite
1. Patientengut	37
2. Histobiopsie	41
2.1. Biopsietechnik	41
2.2. Histologische Aufarbeitung	41
3. Morphometrie	42
4. Statistische Methodik	43
5. Datenerfassung und Auswertung	43
6. Beurteilung der histologischen Parameter	48

D. Ergebnisse

	53
1. Befunde bei Knochenmarkskarzinomato- matose	53
1.1. <u>Klinische Befunde und Vorgeschichte</u>	53
1.1.1. Dauer der Erkrankung und vorausge- gangene Therapie	53
1.1.2. Krankheiterscheinungen zur Zeitpunkt der Myelotomie	54
1.1.3. Klinische Untersuchung, Blutbild und klinisch-chemische Daten	54
1.1.4. Ergebnisse der Sternalpunktion	62
1.1.5. Röntgenbefunde	63
1.2. <u>Die Morphologie der Knochenmarkskarzi- nomatose</u>	67
1.2.1. <u>Das Karzinomgewebe</u>	67
1.2.1.1. Histologischer Typ	67
1.2.1.2. Primärtumoren und histologischer Typ der Knochenmarkmetastase	68
1.2.1.3. Tumorzellen und PAS-Reaktion	69
1.2.1.4. Nekrotisches Tumorgewebe	70
1.2.2. <u>Das Metastasenstroma</u>	70
1.2.2.1. Entzündungszellen und Ödem;Fettzellen	70
1.2.2.2. Fasergewebe	73
1.2.2.2.1. Fasergewebe in Beziehung zu den Ge- schwulstzellen	73
1.2.2.2.2. Fasergewebe in Beziehung zu Geflechtknochen	77

	Seite
1.2.2.2.3. Endostale Fibrose	78
1.2.2.2.4. Fasern und zellarme Myelitis	78
1.2.2.2.5. Fibrose der Blutgefäße	79
1.2.2.3. Arterielle Gefäße und Sinus im Bereich der Metastase	82
1.2.3. <u>Die Knochenreaktion im Bereich der Metastase</u>	85
1.2.3.1. Typisierung der Knochenstruktur	85
1.2.3.2. Morphometrische Daten der einzelnen Strukturtypen	90
1.2.3.3. Knochenstruktur und klinische Daten	91
1.2.3.4. Knochenstruktur und Karzinomtyp	94
1.2.3.5. Knochenstruktur und Primärtumor	96
1.2.3.6. Knochenstruktur und Röntgenbefund	98
1.2.3.7. Knochenstruktur und Krankheitsdauer	99
1.2.4. <u>Die Histologie der Tumorrاندzone</u>	100
1.2.4.1. Formen der Ausbreitung der Metastase im Knochenmark	100
1.2.4.2. Histologische Merkmale der Tumorrاندzone: Ödem, Fasern, Entzündungszellen	104
1.2.4.3. Ausbreitungsformen und histologischer Typ der Metastase	107
1.2.4.4. Ausbreitungsformen und Primärtumor	108
1.2.4.5. Der Knochenumbau in der Metastasenrandzone	110
1.2.4.6. Randreaktion und Dauer der Erkrankung	110
1.2.4.7. Randreaktion und tumorspezifische Therapie	111
1.2.4.8. Vergleich der Tumorrاندreaktion mit dem Metastasenverteilungsmuster	111
1.3. <u>Vergleich bestimmter Gruppenmerkmale</u>	113
1.3.1. Merkmale der Fälle mit definitiv unbekanntem Primärtumor	113
1.3.1.1. Röntgenbefunde	113
1.3.1.2. Blutbild und klinisch-chemische Daten	113
1.3.1.3. Untersuchung histologischer Merkmale	117
1.3.2. Vergleich von Stromamerkmale bei verschiedenen histologischen Karzinomtypen	119

1.3.3.	Vergleich histologischer Merkmale bei verschiedenen Primärtumoren	125.
2.	<u>Befunde am Markparenchym bei Karzinom-</u> <u>krankheit außerhalb von bzw. ohne</u> <u>Metastasen</u>	129
2.1.	Vergleich histologischer Merkmale bei den drei Patientengruppen	129
2.2.	Vergleich klinischer Werte bei den drei Patientengruppen	143
E.	Diskussion	148
F.	Zusammenfassung	162
G.	Literaturverzeichnis	165

A. Einleitung

Knochenmark und Karzinomkrankheit

Veränderungen des Blutes gehören zu den wichtigsten Folgen bösartiger Geschwülste (12). Doch nicht nur als blutbildendes Organ gewinnt das Knochenmark Einfluß auf die Tumorkrankheit, sondern auch durch seine Beteiligung an der Immunopoese (26c). Beim direkten Befall des Knochenmarkes durch Tumorabsiedlungen werden diese beiden Leistungen besonders in Anspruch genommen. Zugleich bedeutet die Feststellung von Metastasen im allgemeinen eine infauste Prognose (128), (42); der Tod ist nahezu immer durch die Metastasierung verursacht (28).

In der Klinik ist das Auffinden von Tochtergeschwülsten nicht nur für die Prognose wichtig, die Diagnose sekundärer Absiedlungen maligner Tumoren erfordert auch ein anderes therapeutisches Vorgehen (80), (44), (106), (33), (57), (19), (49a), (75), (123), (48), (77), (148), (37), (53), (92), (109), (149), (4). Außerdem kann die Identifizierung einer Metastase erster Hinweis auf einen unbekannten Primärtumor sein (79), (38).

Metastasis heißt ursprünglich die Verschleppung irgend-einer Krankheit an eine andere Stelle des Körpers (150). Watson (1843) und Paget (1853) waren wohl die ersten, die den Begriff auf das Karzinom angewendet haben (111); heute versteht man den Ausdruck meist nur noch im Zusammenhang mit der Verschleppung bösartiger Geschwülste. Walther definiert Metastasen als "Herde von Geschwulstgewebe, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor stehen, deren Sitz und Bauart aber darauf hindeuten, daß sie Ableger dieser primären Geschwulst sind". Die Metastasierungsfähigkeit ist neben der Infiltration und Destruktion des umgebenden Gewebes (42) die wichtigste und charakteristische Eigenschaft einer bösartigen Geschwulst (150).

Die Metastasierung kann auf dem Lymphweg oder über das Blutgefäßsystem erfolgen (82), (42), (53). Von hämatogenen Absiedlungen werden besonders häufig Knochen bzw. Knochenmark befallen. Bei 1000 Autopsien von Karzinomfällen war der Knochen in 27,2 % von Metastasen befallen und stand damit an 6. Stelle unter den betroffenen Organen (1). Walther (1948) fand bei 3583 registrierten Krebsfällen 470 mit Knochenmetastasen, was 12,8 % entspricht. Auf die große Häufigkeit von Knochenmetastasen weisen auch Gläser (1975) und Johnston (1970) hin. Für den Knochen stellt die Karzinommetastase den häufigsten malignen Tumor dar (91), (53). Zur Diagnose von Knochenmetastasen dienen klinische, röntgenologische, szintigraphische und biopistische Untersuchungsverfahren. Allein die Zytologie und Histologie von Knochenmark und Knochen ermöglichen die sichere Erfassung. In der vorliegenden Arbeit sollen die Beziehungen zwischen Knochenmarksreaktion und Karzinomkrankheit untersucht werden. Ziele dieser klinischen und histopathologischen Studie sind,

- die Aussagefähigkeit der ungezielten Beckenkammbiopsie (Myelotomie) für die Diagnose, Prognose und Therapie von Karzinomen aufzuzeigen;
- zur Kenntnis der Histopathologie der Knochenmarkmetastasen beizutragen;
- die lokale Reaktion des Knochenmarks auf die Metastase zu beschreiben und in Beziehung zu setzen zu anderen Tumormerkmalen, zu Art und Prognose der Tumorkrankheit;
- die generalisierte Knochenmarksreaktion auf den Tumor, die sog. Tumormyelopathie, zu beschreiben und ihre prognostische und therapeutische Bedeutung zu untersuchen.

B. Literaturübersicht

1. Knochenkarzinose in der Autopsie

1.1. Die Häufigkeit der Knochenmetastasierung von Karzinomen

Bei weitem nicht alle Skelettmetastasen werden bei Lebzeiten erkannt (91). So sind genauere Angaben nur von Sektionsstatistiken zu erwarten, obwohl auch hier das Suchergebnis von der Sektionstechnik abhängt, die nicht unbegrenzt ausgeweitet werden kann (39). Einen Vergleich von auf Sektionsgut beruhenden Literaturangaben gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 1:

Autor	Fälle insgesamt	Fälle mit Skelettmetastasen	Metastasenhäufigkeit im Skelett in %
Turner et al. 1940 (146)	1303	238	18,3
Walther (1948) (150)	3584	470	13,1
Abrams et al. 1950 (1)	1000	272	27,2
Hashimoto 1962 (64)	260	92	35,4
Chomette et al. 1964 (29)	485	119	24,5
Johnston 1970 (79)	653	212	32,5
Dominok et al. 1971 (39)	4998	1051	21,0
Summe	12283	2454	20,0

Die Häufigkeit der Knochenmetastasen bei den einzelnen Primärtumoren

Von den einzelnen Organkarzinomen metastasieren am häufigsten Mamma-, Prostata-und Bronchialkarzinom ins Skelettsystem. Eine Übersicht über die Häufigkeitsangaben in Sektionsstatistiken geben die folgenden Tabellen.

Tabelle 2:
Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Mammakarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Walther 1948 (150)	186	47 %
Abrams et al. 1950 (1)	167	73 %
Chomette 1964 (29)	69	72 %
Johnston 1970 (79)	75	57 %
Dominok 1971 (39)	205	61 %
Summe	702	61 %

Tabelle 3:
Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Walther 1948 (150)	113	42 %
Chomette 1964 (29)	18	33 %
Johnston 1970 (79)	31	55 %
Dominok 1971 (39)	171	49 %
Summe	333	46 %

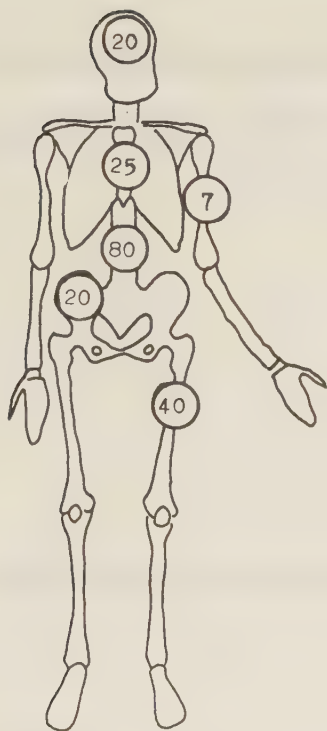


Abb.1 Häufigkeit des Befalls einzelner Skelettregionen
(Walther 1948)

Tabelle 4:

Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Lungenkarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Walther 1948 (150)	275	30 %
Abrams 1950 (1)	160	32 %
Chomette 1964 (29)	55	31 %
Johnston 1970 (79)	122	44 %
Dominok 1971 (39)	926	33 %
Summe	1538	33 %

Tabelle 5:

Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Nierenkarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Walther 1948 (150)	97	19 %
Abrams 1950 (1)	34	24 %
Dominok 1971 (39)	140	25 %
Summe	271	23 %

Tabelle 6:

Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Pankreaskarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Abrams 1950 (1)	32	13 %
Chomette 1964 (29)	32	34 %
Johnston 1970 (79)	40	12 %
Dominok 1971 (39)	167	14 %
Summe	271	16 %

Tabelle 7:

Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Magenkarzinom

Autor	Fälle insgesamt	Knochenmetastasen in %
Walther 1948 (150)	711	5 %
Abrams 1950 (1)	119	11 %
Chomette 1964 (29)	35	14 %
Johnston 1970 (79)	40	10 %
Dominok 1971 (39)	792	12 %
Summe	1697	9 %

Tabelle 8:

Häufigkeit von Knochenmetastasen bei anderen Organkarzinomen

Organ	Fälle insgesamt	Knochenmeta- stasen in %	Autor
Leber	87	17 %	Dominok 1971 (39)
Harnblase	133	12 %	"
Korpus u. Zervix uteri	79	11 %	"
	25	4 %	Chomette 1964 (29)
Korpus uteri	69	11 %	Walther 1948 (150)
Zervix uteri	157	11 %	Walther 1948 (150)
Kolon	118	9 %	Abrams 1950 (1)
Rektum	87	13 %	"
Ovar	64	9 %	"
	82	2 %	Walther 1948 (150)
Malignes Melanom	21	47 %	"
Ösophagus	45	8 %	Chomette 1964 (29)
Schilddrüse	45	20 %	Dominok 1971 (39)
	39	46 %	Walther 1948 (150)

1.3. Die Häufigkeit des Befalls einzelner Skelettregionen

Die Angaben zur Verteilung der Metastasen auf die Skelettregionen schwanken je nach Sektionstechnik. Die folgende Tabelle stellt die Angaben von Walther (1948) und Dominok et al. (1971) einander gegenüber.

Tabelle 9:

Skelettregion	Walther 1948 (150)	Dominok et al. 1971 (39)
Wirbelsäule	80 %	62 %
Femur	40 %	10 %
Rippen u. Brustbein	25 %	12 %
Schädel	20 %	9 %
Becken	20 %	5 %
Oberarm	7 %	1 %
übrige	1 %	1 %

Zusammenfassung zu 1 :

In großen Sektionsstatistiken erscheint durchschnittlich bei jedem fünften Karzinompatienten eine Knochenmetastasierung. Wegen der nicht unbegrenzt ausweitbaren Sektionstechnik dürfte diese Zahl eher zu niedrig sein. Gleiches dürfte für die im Vergleich zu röntgenologischen Statistiken niedrige Rate der Beckenknochenmetastasen zutreffen. Übereinstimmung besteht über die unterschiedliche Neigung zur Knochenmetastasierung bei verschiedenen Tumoren. Auf den ersten Plätzen finden sich die Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinome. Bemerkenswert ist ferner die Abhängigkeit der Lokalisation der Metastasen von den blutbildenden Markregionen im Stammskelett und den körpernahen Abschnitten der großen Röhrenknochen.

2. Die klinische Diagnostik der Knochenmetastasen

Anamnese, Untersuchungsbefund und veränderte Laborwerte können auf Skelettmetastasen hinweisen. Röntgenuntersuchung, Szintigraphie, Knochenmarkszytologie und Histobiopsie führen direkt zur Diagnose.

2.1. Klinische Symptome

Neben allgemeinen Zeichen wie Leistungsknick, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme (53) weisen vor allem hartnäckige, diffuse ziehend-rheumatische Skelettschmerzen im Stamm und in den körpernahen Abschnitten der langen Röhrenknochen oder auch ein Spontan-Klopf- oder Stauchungsschmerz (33), (25), (26p) und gelegentlich Spontanfrakturen (150), (91), (79), (49a, 49b), (25), (53) auf Skelettmetastasen hin. Vor allem bei älteren Menschen muß man bei allen herdförmigen oder generalisierten Knochenbeschwerden auch an Metastasen denken (26p); diagnostische Schwierigkeiten treten besonders dann auf, wenn der Primärtumor nicht bekannt ist (55).

2.2. Blutbild und klinisch-chemische Laborwerte

Auch Blutbild und klinisch-chemische Laboruntersuchung helfen bei der Diagnose von Knochenmetastasen, wobei außer dem direkten Tumorzellennachweis im Knochenmarkspunktat keiner der übrigen hämatologischen Befunde eine Malignomspezifität besitzt (65).

Die Blutsenkungsreaktion ist für das weitere Fortschreiten eines Malignoms nicht pathognomonisch, eine Erhöhung wird als Folge entzündlicher Reaktionen auf ein Tumorrezidiv gedeutet (66); die BSR ist abgesehen von Krebsfrühfällen fast stets erhöht, eine normale Blutsenkung schließt aber eine maligne Geschwulst nicht aus (53).

Ein häufiger hämatologischer Leitbefund bei malignen Erkrankungen ist eine Anämie (65), (84), die verschiedene Ursachen haben kann, insbesondere auch eine chronische Blutung (84); und nicht nur die Zerstörung des Knochenmarks durch neoplastisches Gewebe (139b); die periphere Zytopenie steht in keiner konstanten Abhängigkeit von Ausmaß, Dauer

und Art der Knochenmetastasierung. Das Auftreten von Erythroblasten im peripheren Blutaussstrich bei einem Malignomleiden gilt als Hinweis auf Knochenmetastasen (65), (121); Erythroblasten und eine exzessive Linksverschiebung ("leukämoide Reaktion") lassen an eine extramedulläre Blutbildung denken (65), (118), deren Ursache in erster Linie in der Einengung der Markhöhle durch das Tumorgewebe gesucht wird (68). Selten kommt es zu einer Hämolyse von klinisch gravierendem Ausmaß. Dabei spielen Autoimmunprozesse selten eine Rolle, die Mehrzahl wird als "mikroangiopathische hämolytische Anämie" aufgefaßt; charakteristischer Befund ist neben allgemeinen Zeichen hämolytischer Anämien das Auftreten zahlreicher Schizocyten im Blutaussstrich (121), (65), (97). Überwiegend Karzinome des Verdauungstrakts, speziell Adenokarzinome, die bereits Metastasen gesetzt haben, sollen eine Poikilozytose (Erythrozyten, deren Gestalt von der normalen Rundform abweicht) hervorrufen; so sollte eine deutliche Poikilozytose nach Ausschluß einer Azotämie oder primären hämatologischen Erkrankung (Eisenmangel, Thalassämie, Bleivergiftung, B₁₂- und Folsäuremangel, akuter und chronischer Blutverlust: (119); an ein Karzinom denken lassen (65); allerdings verursachen viele Tumoren auch chronische Blutverluste und damit einen Eisenmangel (139b).

Die eigentliche Tumoranämie (Pribilla 1971) ist durch eine mäßig reduzierte Lebensdauer der Erythrozyten und eine relative Insuffizienz der Erythropoese im Knochenmark charakterisiert (110), (139b), (84); dazu kommt eine Abwanderung des Eisens in das retikuloendotheliale System, so daß es nicht mehr für die Erythropoese zur Verfügung steht (65). Besonders bei Nierentumoren wurde über das Auftreten einer Polyglobulie berichtet, für die auch Metastasen verantwortlich sein können (45); allerdings wertet Boeminghaus (1972) (19) die Erythrozytose als ein eher seltenes Symptom bei Hypernephrom.

Die bei malignen Erkrankungen zu beobachtende Leukozytose und die Linksverschiebung sind wenig charakteristische Symptome, die bei Bronchialkarzinomen häufiger vorkommen.

Gewöhnlich überschreitet die Tumor-Leukozytose 20 000 Zellen/mm³ nicht und ist im allgemeinen auf eine Vermehrung der reifen neutrophilen Granulozyten zurückzuführen (71).

Mit einer geringen bis deutlichen Eosinophilie im Differentialausstrich gehen am häufigsten Karzinome von Dickdarm, Magen und Mamma einher, besonders, wenn es sich um szirrhöse Karzinome bzw. Tumoren handelt, die bereits metastasiert haben (65).

Mayr et al. (1973) (96) fanden bei 16,7% ihrer Tumorpatienten eine Thrombozytose über 400 000 Thrombozyten/mm³, vor allem bei Nieren- und Intestinalkarzinomen; diffus ins Knochenmark infiltrierende Tumoren, wie kleinzellige Bronchuskarzinome und Mammakarzinome, wiesen dagegen Thrombozytenvermehrungen nur selten auf.

Die paraneoplastische Thrombozytopenie wird überwiegend auf Myelophthise zurückgeführt. Auch bei einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie sie bei metastasierendem Magenkarzinom auftreten kann, besteht fast immer eine Thrombozytopenie (97), (65). Eine Hypokoagulabilität im Rahmen einer Geschwulstkrankheit tritt besonders bei ausgedehnter Lebermetastasierung auf (verminderte Synthese der in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren). Utz et al. (147) berichten über eine Leberfunktionsstörung mit Herabsetzung des Quick-Wertes bei Hypernephrom. Gelegentlich kommt bei Karzinomen eine Verbrauchskoagulopathie vor; eine primäre Hyperfibrinolyse ist beim Prostatakarzinom möglich (65). Oft sind bei Krebskranken gerinnungsfördernde und gerinnungshemmende Faktoren gleichzeitig erhöht, das Gleichgewicht ist sehr labil und in der Regel besteht eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft (139b). Marx (1976) (95) spricht von einer Hyperkoagulabilität II. Grades, gekennzeichnet durch das Auftreten aktivierter Gerinnungsfaktoren in der Blutbahn.

Charakteristisch, wenn auch nicht tumorspezifisch, ist die Thrombophlebitis migrans, die vorzugsweise bei Karzinomen von Pankreas, Magen, Bronchien und Ovarien auftreten soll (3).

Ein häufiger Malignombefund ohne tumorspezifische Konstellation sind Verschiebungen der Serumeiweißfraktion in der Elektrophorese; es besteht wohl eine Abhängigkeit von Begleitentzündungen (65). Bei Kachexie ist das Gesamteiweiß erniedrigt; es besteht eine Tendenz zur Verminderung der Albumine und zur Vermehrung der α_2 - und Gammaglobuline. Nach Wuhrmann et al. (154) spricht man dabei von einer Reaktionskonstellation der fortgeschrittenen Karzinome ohne stärkeren Leberbefall. Von diesen im Wirtsorganismus ausgelösten Dysproteinämien sind sog. Paraproteinämien zu unterscheiden: hier synthetisiert das Tumorgewebe Immunglobuline oder diesen verwandte Eiweißkörper (32); meist handelt es sich um den IgG-Typ. Klinische Konsequenzen bleiben gewöhnlich aus (65).

Bei Patienten mit malignen Geschwülsten (Pankreas-, Lungen-, kolorektale, Magen-, Mamma- und andere Karzinome (73), (108); wird das normalerweise im Serum von Feten auftretende sog. karzinoembryonale Antigen (CEA) gefunden. Auch dieser Befund ist nicht krebsspezifisch. Das vorläufig wichtigste dieser karzinoembryonalen Tumorantigene ist das α_1 -Fetoprotein, das bei primären Leberzellkarzinomen, bei Teratomen und Teratoblastomen, aber auch bei akuter Virushepatitis und in der Schwangerschaft vorkommen kann (65), (53). Alle diese Blutbildbefunde sind jedoch nicht malignomspezifisch, können allerdings im Rahmen der differentialdiagnostischen Überlegungen den Verdacht auf ein Malignom erwecken (65).

Neben der hämatologischen Untersuchung spielen auch andere klinisch-chemische Parameter bei der Diagnostik von Knochenmetastasen eine Rolle.

Die alkalische Serumphosphatase ist bei Knochenmetastasen mit gesteigerter Osteoblastentätigkeit erhöht, nicht jedoch bei rein osteolytischen Metastasen (79). Zudem setzt sich die alkalische Phosphatase im Serum aus verschiedenen Isoenzymen, vor allem der Leber und des Knochens, zusammen, was bei der Wertung eines Befundes berücksichtigt werden muß; die Darstellung der Isoenzyme ist aufwendig und konnte sich in der Routinediagnostik noch nicht durchsetzen (25).

Die für das Kollagen spezifische Aminosäure Hydroxyprolin wird über die Niere ausgeschieden; die Hydroxyprolinurie reflektiert damit bei Hydroxyprolin-freier Kost hauptsächlich den Kollagenumsatz. Bei Knochenprozessen setzt sich die Ausscheidung zusammen aus dem Hydroxyprolin des abgebauten Knochens und, sofern eine osteoplastische Komponente hinzutritt, auch aus Hydroxyprolin aus neu gebildeten Peptidketten, die nach der Synthese nicht in die kollagenen Fibrillen eingebaut werden. So ist die Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung bei Metastasen mit osteoplastischer Aktivität ausgeprägter als bei rein osteolytischen (59a), (11), (25). Bei 41 von 42 Tumorkranken mit diagnostizierten Knochenmetastasen konnten Burkhardt et al. (25) eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung im 24-Stunden-Urin nachweisen. Die Hydroxyprolinausscheidungsrate war erhöht, bevor radiologisch oder klinisch Knochenabsiedlungen nachzuweisen waren (11).

Ein wenn auch sehr wenig empfindlicher Parameter in der Diagnostik von Knochenmetastasen ist eine Veränderung des Serum-Kalzium-Spiegels (25). Eine Hyperkalzämie tritt in ca. 10% der Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Knochendestruktionen durch Knochenmetastasen auf (153); gelegentlich können lebensbedrohliche hyperkalzämische Bilder auftreten. Die Hyperkalzämie kann bedingt sein

- durch die metastatische Knochenzerstörung (51b)
- durch Parathormon-ähnliche Substanzen, die von einigen Tumoren produziert werden, vor allem bei Bronchus- und Nierentumoren (143), (133); man spricht von einem Pseudo-hyperparathyreoidismus (59b)
- durch von manchen Tumoren, hauptsächlich Mammakarzinomen, produzierte "osteolytic sterols" (144), (56).

Bei osteolytischen Metastasen können leichte bis starke Erhöhungen des Serumkalziumwertes vorkommen, bei osteoplastischen Metastasen ist er gewöhnlich normal, es kann auch ein Abfall der Kalziumkonzentration auftreten (112), (155).

Bei einer Bewertung der beschriebenen Parameter nach den Kriterien der Empfindlichkeit, der Spezifität und des Aufwands empfehlen Burkhardt, H. et al. (25) die Hydroxyprolinbestimmung im 24-Stunden-Urin als Suchmethode; weniger erfolgversprechend ist die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase, während dem Serumkalziumspiegel wegen der mangelnden Empfindlichkeit und der geringen Aussagekraft kein Wert für die Diagnostik zugemessen wird.

Tabelle 10:

Veränderungen von Blutbild und klinisch-chemischen Labor-
werten bei metastasierendem Malignom

Befunde	vor allem bei ⁺
Anämie: "Tumoranämie", hämolytische Anämie, Verdrängungsanämie, Blutungsanämie, Eisenmangel- anämie	
Polyglobulie	Hypernephrom (45)
Poikilozytose	Karzinome des Ver- dauungstrakts (65)
Normoblasten i. peripheren Blut	
Leukozytose, Linksverschiebung	Bronchialkarzinome (71)
leukämoide Reaktion	Magenkarzinom (85)
Eosinophilie	Karzinome v. Dickdarm, Magen, Mamma (65)
Thrombozytose	Nieren-, Intestinal-, Bronchialkarzinome (96)
Thrombozytopenie	
labiles Gerinnungsgleichgewicht	ausgedehnte Metasta- sierung (65)
BKS-Erhöhung	
Verminderung der Albumine	
Erhöhung der alpha-, beta- und gamma-Globuline	fortgeschrittene Karzi- nome (154)
Paraproteinämien	
Auftreten von CEA u. alpha-1- Fetoprotein	Pankreas-, kolorektale, Magen-Mammakarzinome, primäre Leberzellkarzinome (65), (73)
Eisenmangel	
Erhöhung od. Verminderung der Serumkalziumkonzentration	
Erhöhung der Hydroxyprolinaus- scheidung im Urin	osteoblastische Metastasen (25)
Erhöhung der alkalischen Phos- phatase im Serum	Knochenmetastasen m. osteo- blastischer Aktivität (79)

+) Bei diesen Hinweisen handelt es sich nicht um pathogno-
mische Befunde.

2.3. Röntgenuntersuchung bei Knochenmetastasen

Die röntgenologische Diagnose von Knochenmetastasen ist besonders in den Frühstadien äußerst schwierig (67), und es bestehen nicht selten Diskrepanzen zwischen den negativen Röntgenogrammen und den positiven Sektionsbefunden (39). Auf diese begrenzte Aussagekraft der Röntgenuntersuchung weisen zahlreiche Autoren hin (140), (127), (132), (44), (131), (91), (113), (135), (33), (79), (57), (61b), (13), (49a), (123), (155), (105), (126).

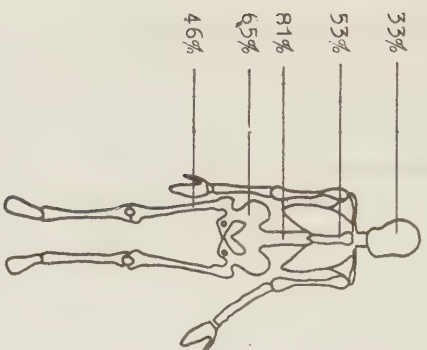
Nach Borak (20) kann man in den Wirbelkörpern eine Tochtergeschwulst erst dann röntgenologisch erkennen, wenn sie den Wirbelkörper um mehr als ein Drittel durchsetzt hat. Dabei sollen osteoplastische Metastasen eher als osteoklastische sichtbar werden. Auf dem Röntgenbild erscheinen Knochenmetastasen als strukturvermindernde oder-vermehrnde Läsionen oder in gemischter Form. Dabei ist die Aussparung das Resultat einer hohen Tumorstadiumsrate mit Knochenzerstörung. Umgekehrt ist die Verdichtung Ausdruck einer vermehrten Knochenproduktion. Die zunehmende Strahlendurchlässigkeit einer Karzinommetastase im Knochen zeigt die Wiederherstellung der Knochenstruktur ("bone repair") an (98). Das radiologische Bild spiegelt das Netto-Resultat der gewöhnlich nebeneinander auftretenden Knochenneubildung und Knochenzerstörung wider (49a). Ravault et al. (115) beobachteten in einer Serie von 180 Patienten mit Knochenmetastasen in 69,4% osteolytische, in 8,3% osteosklerotische und in 22% gemischte Formen. Sie waren in 74% in der Wirbelsäule, in 56% im Beckenskelett und in 48% in Rippen und Sternum lokalisiert. Die übrigen Metastasierungsorte waren Femur (34%), Schädel (20%), Schulterblatt (17%), Humerus (12%), Klavikula (8%) und übrige (3,3%). Die einzelnen Läsionsformen und die Verteilung der Metastasen im Skelettsystem werden für die verschiedenen Organkarzinome in unterschiedlicher Häufigkeit angegeben (Tabelle und Abbildung).

Beim in den Knochen metastasierenden Mammakarzinom handelt es sich nach Sutherland et al. (140) in 95% der Fälle um osteolytische Läsionen, nach Ravault et al. (115) in 73 %. Die Wachstumsrate des Primärtumors scheint den Metastasentyp zu beeinflussen: Je langsamer das Tumorstadium, desto größer ist die Tendenz zur osteoplastischen Metastasierung (140). Ravault et al. (115) geben als Ort der Knochenmetastasen bei 63 Mammakarzinomfällen in 81% die Wirbelsäule, in 65% das Becken an; dann folgen Rippen und Sternum (53%), Femur (46,5%) und Schädel (33%).

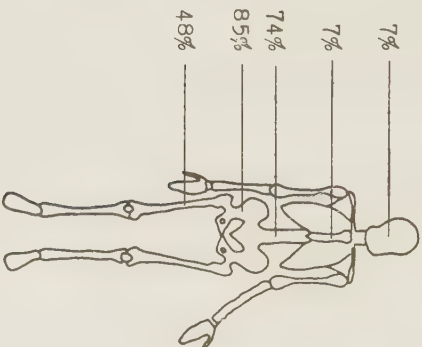
Bei 196 Prostatakarzinomen mit Knochenmetastasen waren 93,6% osteoplastisch, die übrigen gemischt osteoklastisch - osteoplastisch, oder von rein osteoklastischer Natur. Auch hier wird eine Beziehung zwischen dem relativ langsamen Wachstum des Tumors und seiner Differenzierung und dem vorherrschenden osteoplastischen Metastasentyp vermutet (140). Ravault et al. (115) geben bei 27 Prostatakarzinomen als häufigste Lokalisationen im Skelett Becken (85%), Wirbelsäule (74%) und Femur (48%) an. Auf die röntgenologische Differentialdiagnose mit dem Bild des M. Paget weisen O'Crowley et al. (103) hin, die über zwei Patienten mit ausgedehnter osteosklerotischer Metastasierung bei Prostatakarzinom berichten; eine genaue Analyse der differentialdiagnostischen Parameter zwischen osteoplastischen Metastasen und dem M. Paget im Röntgenbild geben Friedrich et al. (46).

Bei den Knochenmetastasen von Lungen-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinomen stehen die osteolytischen Veränderungen im Vordergrund (140), (16), (115), ebenso bei den Harnblasenkarzinomen; Fletcher (44) gibt rein osteolytische Läsionen in 86% der Fälle an, osteoplastische nur in 9,3%; Hoffmann (72) fand unter 11 Patienten fünfmal osteoplastische und sechsmal osteolytische Metastasen, wobei hier die Absiedlungen in der Wirbelsäule durchweg osteoplastischen, die im Femur, Humerus und in der Klavikula osteoklastischen Charakter hatten; am Becken wurden teils sklerosierende, teils osteolytische Formen beobachtet.

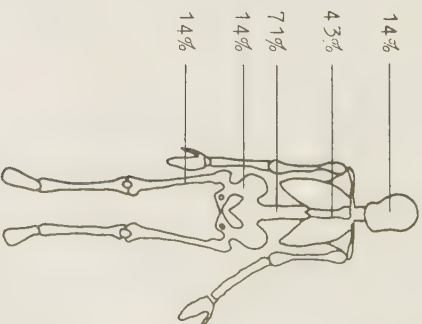
Abbildung 2: Topographie und Häufigkeit der Knochenkarzinose im Röntgenbild (115)



Mammakarzinom
(n = 63)



Prostatakarzinom
(n = 27)



Lungenkarzinom
(n = 14)

Baker et al. (7) fanden bei 22 röntgenologisch nachgewiesenen Knochenmetastasen von Kolonkarzinomen 17 Fälle mit überwiegend osteolytischen und fünf Fälle mit osteoplastischen Veränderungen. Die häufigsten Lokalisationen waren lumbale Wirbelsäule und Becken, daneben Schädel, übrige Wirbelsäule und Schultergürtel.

Bei der angiographischen Darstellung von Knochenmetastasen fand Schobinger (131) vaskuläre und avaskuläre Formen. Erstere wurden in osteolytischen Herden gesehen und sind durch eine Vielfalt von Gefäßveränderungen wie erhöhte Zahl abnormer Arterien und gelegentlich Vermehrung von erweiterten Venen gekennzeichnet; dagegen sind bei osteoplastischen Metastasen keine Knochenmarksgefäße darstellbar.

Tabelle 11:

Charakteristik röntgenologischer Metastasenbilder bei den einzelnen Organkarzinomen

Organ	Fallzahl	davon			Autor
		o'plast,	o'lyt.	gemischt	
Mamma	393	3,3%	95,4%	1,3%	Sutherland 1932 (14)
	63	1,6%	73,0%	25,4%	Ravault 1964 (115)
Prostata	296	93,6%	1,7%	4,7%	Sutherland 1932 (14)
	27	44,4%	14,8%	40,8%	Ravault 1964 (115)
Harnblase	86	9,3%	86,0%	4,6%	Fletcher 1954 (44)
	11	45,5%	54,5%	-	Hoffmann 1962 (72)
Kolon	22	22,7%	77,3%	-	Baker 1974 (7)
Lunge	14	-	100,0%	-	Ravault 1964 (115)
Niere	13	-	100,0%	-	"
Schilddrüse	5	-	100,0%	-	"

2.4. Die Szintigraphie in der Diagnostik von Knochen- metastasen

Unter den diagnostischen Verfahren zur Erkennung von Knochenmetastasen nimmt die Knochenszintigraphie mit ^{85}Sr , $^{87\text{m}}\text{Sr}$, ^{18}F und heute vor allem mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat einen wichtigen Rang ein (Oeser 1972, Ito et al. (137), (62), (77), (138), (24). Zahlreiche Autoren berichten über den hohen diagnostischen Wert, der den der Röntgenuntersuchung übersteigt, so De Nardo (36), Sklaroff et al. (135), Legge et al. (89), Graber et al. (57), Galasko (49a), Rutishauser, G. (123), Sauer et al. (126).

Das Knochenszintigramm kann Metastasen bis zu 18 Monaten früher anzeigen als das Röntgenbild (24). Sauer et al. (126) konnten in 12% von 127 Mammakarzinompatientinnen szintigraphische Zeichen der Knochenmetastasierung nachweisen, während mit Hilfe des röntgenologischen Skelettstatus Metastasen nur in 4% aufgedeckt wurden.

Allerdings liefert die obengenannte Methode nur dann Ergebnisse, wenn ein abnorm gesteigerter Knochenumbau vorliegt (49a), (13); zudem ist die szintigraphische Aktivitätsanreicherung unspezifisch und gibt keinen Rückschluß auf ihre Genese (13), (126). Eine Möglichkeit, Metastasen im Knochenmark schon vor einer Knochenbeteiligung nachzuweisen, bietet die szintigraphische Darstellung des Markraums mit $^{113\text{m}}\text{In}$ -Kolloid. Damit konnten Ito et al. (77) im Tierversuch experimentell gesetzte Metastasen im Knochenmark früher erkennen als mit der $^{87\text{m}}\text{Sr}$ - oder ^{85}Sr -Szintigraphie.

Die Subjektivität bei der Bewertung qualitativer Knochenszintigraphien suchen verschiedene quantitative Verfahren zu umgehen. Gerade hier liegen die größten Erfahrungen auf dem Gebiet der Metastasensuche vor (4).

Da die Anreicherung des Radionuklids unspezifisch in Regionen mit erhöhtem Knochenumbau erfolgt, müssen in die Differentialdiagnose degenerative und entzündliche Gelenk- und Knochenveränderungen miteinbezogen werden.

Tabelle 12:

Häufigkeit szintigraphischer Befunde bei Knochenmetastasen

Autor	Gesamtzahl der Fälle	davon positiv	
Sklaroff et al. 1968 (135)	64	15,7%	Mammakarzinom-Pat. kurz nach Op.
Galasko 1972 (49a)	50	24%	Mammakarzinome, frühes Stadium
	50	84%	Mammakarzinome, fortgeschr. Stadium
Sauer et al. 1974 (127)	127	12%	Mammakarzinome versch. Tumorstadien
Graber et al. 1971 (57)	50	38%	Prostatakarzinome versch. Tumorstadien

Tabelle 13:

Vergleich szintigraphischer und röntgenologischer
Ergebnisse bei Knochenmetastasen

Fallzahl	Rö.pos.	Szinti.pos.	
50	50%	84%	Mammakarzinom, fortgeschr. Stadium (49a)
50	-	24%	Mammakarzinom, frühes Stadium (49a)
127	4%	12%	Mammakarzinome, (126)
56	48%	71%	verschiedene Primärtumoren mit klinischem Verdacht auf Knochenmetastasen (36)

2.5. Die zytologische Diagnostik von Knochenmarkmetastasen

Schon früh wurde auf die Möglichkeit der zytologischen Metastasendiagnostik im Sternalpunktat aufmerksam gemacht (120). Allerdings ist ihre Aussagekraft begrenzt und der Knochenbiopsie deutlich unterlegen (120), (26h), (26k), (26o), (31), (107), (41), (114). Rohr (120) unterscheidet bei der zytologischen Diagnose von Tumorzellen einen groß-zelligen Typ, der bei Magen-, Prostatakarzinomen, beim Retothelsarkom und beim Hypernephrom gefunden wird, von einem kleinzelligen Typ; daneben sind auch Übergangsformen vorhanden. Die Häufigkeit des Metastasennachweises durch Knochenmarksaspiration bei verschiedenen Autoren zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 14:

Häufigkeit des Metastasennachweises durch KM-Aspiration

Autor	Gesamtzahl	davon pos.	
Rohr 1936 (120)	75	14,7%	versch. Primärtumoren
Pillers 1956 (106)	601	6,1%	versch. Primärtumoren
Grann 1966 (58)	93	17,0%	versch. Primärtumoren
Contreras 1972 (31)	100	43,0%	versch. Primärtumoren
Bek 1973 (13)	44	27,0%	Hodentumoren
Nelson 1973 (102)	449	7,6%	Prostatakarzinome
Duhamel 1974 (41)	146	14,4%	versch. Primärtumoren
Harzmann 1976 (63)	118	16,1%	Prostatakarzinome
Summe	1626	11,8%	

Erfolgt die Entnahme gezielt, ergeben sich mehr positive Befunde; Rundles et al. (121) konnten bei 30 Prostatakarzinompatienten in 57%, Jonsson et al. (80) bei 152 Fällen in 46,7% Metastasen im Punktat nachweisen.

2.6. Die diagnostische Bedeutung der Knochenbiopsie bei Karzinommetastasen

Auf die hohe Wertigkeit der Knochenbiopsie in der Erkennung von Metastasen wird in vielen Veröffentlichungen hingewiesen (58), (136), (26h, 26i, 26p), (81), (31), (37), (38), (41), (109), (87a), (87b), (34).

Sie hilft in der Klinik bei der Deutung von möglicherweise durch eine Metastasierung bedingten Symptomen und Befunden (Knochenschmerzen, Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Senkungsbeschleunigung, gröbere Veränderungen der Serumelektrophorese; (26h, 26r), bei der Klärung unsicherer Röntgen-und Szintigraphiebefunde (31), (33) und in der Stadieneinteilung eines Karzinoms, die für die Therapie wegweisend ist (30), (81), (61a), (123), (109), (93), (87b). Zudem bietet die histologische Untersuchung die Möglichkeit, den Zustand des blutbildenden Marks vor und während einer Chemotherapie zu beurteilen (38), (130), (26i, 26k), (87b). Eine Übersicht über die Häufigkeit positiver Befunde bei Knochenbiopsien gibt die folgende Tabelle, wobei die Angaben abhängig sind von der Untersuchungsmethode, der Auswahl des Patientengutes, den jeweils berücksichtigten Organkarzinomen und der gezielten oder ungezielten Entnahme.

Tabelle 15:

Häufigkeit des Metastasennachweises durch Knochenmarksbiopsie

Autor	Gesamtzahl	davon pos.	
Grann 1966 (58)	93	24,0%	Biopsie n.Westermann-J. ⁺
Slager 1967 (136)	410	10,0%	hist.Schnitte aus asp. Markpartikeln ⁺
Kaiser 1970 (81)	27	59,2%	Biopsie n.Bartelheimer ⁺
Diebold 1972 (38)	65	40,0%	Trokart n.Tanzer ⁺
Contreras 72 (31)	100	94,0%	Biopsie n.Westerman-J. ⁺
Duhamel 1974 (41)	146	65,0%	mod.Mazabraud-Trokart ⁺
Landys 1975 (87a)	81	19,7%	Biopsie n.Gidlund ⁺
Landys 1977 (87b)	510	10,0%	" Mammakarzinome

Präuer 1975 (109)	75	12,0%	Biopsie n. Bartelheimer Bronchialkarzinome
Lake-Lewin 1975 (86)	71	59,0%	Silverman-Nadel ⁺
Henon 1976 (70)	66	68,0%	Trokart n. Tanzer ⁺

Summe	1644	26,2%
-------	------	-------

+ = verschiedene Primärtumoren

Folgende Indikationen zur Beckenkammbiopsie müssen bei Verdacht auf Karzinom in Betracht gezogen werden (261), (130) :

- I Verdacht auf Knochenmarkkarzinomatose bei
 - durch klinische Untersuchungen nicht aufklärbare Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Senkungsbeschleunigung über 25 mm in der 1. Stunde
 - größere Veränderungen in der Serumelektrophorese
 - Veränderungen der Serumenzyme, insbesondere der alkalischen Phosphatase
 - herdförmige oder generalisierte Knochenbeschwerden
 - mehrdeutigen Röntgen- und Szintigraphiebefunden
- II Frustrane Markpunktion ("punctio sicca") bei regelrechter Technik
- III Beurteilung des Knochenmarks vor und während einer Zytostatikatherapie

Tabelle 16:

Vergleich diagnostischer Methoden bei Knochenmetastasen

Autor	Gesamt- fallzahl	Histol. pos.	Zytol. pos.	Röntgen pos.
Grann 1966 (58)	93	24%	17%	-
Contreras 72 (31)	100	94%	43%	59%
Dick 1974 (37)	116	22% (komb.)		22%
Duhamel 1974 (41)	146	65%	14%	-
Duchek 1975 (40)	155	13% (komb.)		24%
Hansen 1971 (616)	100	14% (komb.)		1%

Zusammenfassung zu 2.

Die Fülle möglicher, jedoch nicht charakteristischer Veränderungen bei Blutbild und klinisch-chemischen Parametern weist zum einen hin auf die stets zu berücksichtigende Differentialdiagnose eines neoplastischen Prozesses, zum anderen auf die große Bandbreite der Interaktionen zwischen Wirt und Tumor. Bei den röntgenologischen Befunden ist besonders bemerkenswert die hohe Rate der Beckenskelett-beteiligung bei den Metastasen von Mamma- und Prostatakarzinom, die bei den Knochenabsiedlungen des Prostatakarzinoms sogar die Häufigkeit in der Wirbelsäule übertrifft.

Der Röntgenuntersuchung ist die Szintigraphie in der ungezielten Knochenmetastasendiagnostik deutlich überlegen, obgleich dieses Verfahren nur unspezifische Befunde liefert.

Die direkte sichere Erfassung von Knochenmetastasen ist letztlich nur mit Hilfe zytologischer und histobiopischer Methoden möglich. Bei ungezielter Entnahme sind moderne histologische Biopsien im Beckenbereich besonders treffsicher.

3. Die Histologie der Knochenmarkmetastasen

3.1. Reaktive Veränderungen des Knochenmarks auf den metastatischen Befall

Obwohl es schwierig sein kann, die Veränderungen des Markgewebes und die Stromareaktion des metastasierten Tumors voneinander zu trennen, werden in der Literatur reaktive Veränderungen in Entfernung von der Metastase und mit ihr in Kontakt stehende Erscheinungen unterschieden (114). Die reaktiven Allgemeinveränderungen in Entfernung zum Tumorgewebe werden unter dem Begriff der "Markirritation" (114), (41), und der "Tumormyelopathie" (26c) beschrieben und zeichnen sich durch folgende Phänomene aus:

Zellreiches Mark: Die Hyperplasie kann alle drei Zellreihen umfassen; am häufigsten besteht eine Vermehrung von Erythroblasteninseln (114), (29), (113), (54), (38), (41), (134), (40). Die lebhaft proliferierende Erythropoese erscheint reifungsgehemmt und in ihrer Ausschwemmung gestört (26c); der durchschnittliche mitotische Index ist gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant erhöht (134). Als Grund für diese lebhaft Erythropoese mit ihrem erhöhten Anteil von Erythroblasten diskutieren Sjögren et al. (134) entweder eine verstärkte Anfälligkeit der Erythrozyten-Vorstufen gegenüber Phagozytose, oder aber eine gesteigerte Phagozytose-Aktivität der retikulo-endothelialen Zellen, wie sie bei malignen Erkrankungen beobachtet wird.

Daneben ist auch die myeloische Reihe oft hyperplastisch; es besteht eine Reifungshemmung. Seltener wurde bei Nieren- und Bronchialkarzinom im hyperplastischen Knochenmark eine Rechtsverschiebung mit Übersegmentierung und Plasmavakuolisierung beobachtet (120). Auch die eosinophilen Granulozyten sind vermehrt, infiltrieren in großem Ausmaß das Markgewebe und bilden sogar an bestimmten Stellen herdförmige Ansammlungen (120), (54), (41).

Häufig wird über eine Vermehrung der Megakaryozyten berichtet (80), (29), (13), (41), (87a). Die bei zahlreichen akuten und chronischen Entzündungen auftretende Vermehrung von Plasmazellen findet sich auch bei malignen Tumoren (120). Die Plasmazellen kommen sowohl perikapillär vor, wo sie dichte Säume bilden, als auch diffus, fallweise mit starker Bildung von Russel-Körperchen (90), (26c), (38), (41). Burkhardt (26c) und Reiter (117) beschreiben eine Vermehrung von Gewebsmastzellen in diffuser und sinusnaher Anordnung im Rahmen der Tumormyelopathie; auch diese wird, seit Rohr (120), als Zeichen eines chronisch-entzündlichen Markprozesses aufgefaßt. Gelegentlich kommt eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit segmentkernigen Leukozyten, Lymphozyten und Fibroblasten vor (29).

Darüberhinaus hat Burkhardt (26c, 26h, 26t) Kapillar-
veränderungen mit Endothelverquellung und perikapillärem
Ödem mit Fibrillenanlagerung, Proliferation von Histio-
zyten mit Protein- und Eisenspeicherung beschrieben.

Burkhardt (26c, 26t) faßt die beschriebenen Veränderungen der Kapillaren und die Vermehrung immunkompetenter Zellen unter dem Begriff der Tumormyelopathie zusammen; es liegt nahe, sie als Modellfall einer verzögerten hyperergischen Mesenchymreaktion des Knochenmarks zu sehen, die sich auch ohne den direkten Reiz von Knochenmarksmetastasen durch die Sensibilisierung des Körpers gegen körperfremdes Tumorprotein ausbildet.

Veränderungen im Sinne der beschriebenen Tumormyelopathie treten auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen auf. So werden perikapilläres Ödem, Plasmazell- und Mastzellvermehrung, Stimulation der Granulopoese und Megakaryozytopoese auch bei M. Hodgkin beschrieben (52), (10a).

3.2. Veränderungen des Marks in der Nachbarschaft von Metastasen

In der Nachbarschaft von Metastasen ist das Mark oft fibrös und/oder atrophisch. Das proliferierende Stromagerüst besteht aus Bündeln feiner und grober Faserstränge, die die normale Markstruktur durchbrechen und die Hämatopoese verdrängen (41). So wird das Tumorgewebe durch einen ödemreichen Nekrosebezirk gegen das Mark hin abgegrenzt. In dieser Zone liegen lympho-plasmazelluläre Elemente zwischen weiten und sklerosierten, oft blutreichen Sinus (26h). In diesen Sinus kann man nicht selten metastatische Inseln beobachten, als Zeichen der hämatogenen Herkunft. Manchmal sind diese intravasalen Wuchsformen verantwortlich für Gewebse Nekrosen vom ischämischen Typ (94). Auch Chomette et al. (29) weisen auf Markinfarkte durch Tumordinvasion hin. Sie unterscheiden jüngere Stadien mit hämorrhagisch infarzierten, nekrotischen Bereichen und zahlreichen Makrophagen, andere auf dem Weg der Organisation mit granulomatösem Aspekt und alte Infarkte, die durch große fibröse Herde und

Fettnekrosen charakterisiert sind. Bousser et al. (21) berichten von einer generalisierten Knochenmarksnekrose bei massivem Befall der Gefäße mit Metastasenzellen; während die Knochenbälkchen intakt sind, ist das Mark in weiten Bereichen völlig nekrotisch, doch findet man noch sehr kleine Hämatopoeseinseln. Die beschriebenen Veränderungen der "Konfrontationszone" (139a) werden aufgefaßt als Ausdruck der Stromareaktion des Wirtsgewebes auf den Tumor einerseits, der organisatorischen Leistung des Tumorparenchyms andererseits (26h). Die lympho-plasmazelluläre Infiltration ist allerdings, verglichen mit derjenigen des Primärtumors, oft auffällig dürftig (139a), (76). So treten dem invasiv wachsenden Tumor zwar immunologisch kompetente Zellen entgegen, zugleich aber wird ihm ein Gefäßanschluß zur Verfügung gestellt (139a).

3.3. Fasergewebe im Bereich der Knochenmarksmetastase

Die metastatische Infiltration des Markraums wird häufig von Markfibrose begleitet; dabei handelt es sich oft um eine kollagene Fibrose, die bald diffus verteilt, bald auf bestimmte Markbereiche begrenzt ist, seltener um eine retikuline Fibrose. Dieses Fasergewebe enthält eine wechselnde Zahl von Fibroblasten und Fibrozyten (101), (151), (18), (114), (54), (81), (26h), (31), (38), (41), (87a).

Bei jeder nicht myeloproliferativen Myelofibrose muß auch ohne sicheren Nachweis von Tumorzellen eine sekundäre Entstehung durch einen Tumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden (38), (26m).

Die Pathogenese der Myelofibrose bei metastatischen Tumoren ist noch nicht genügend aufgeklärt.

Aus der allgemeinen Pathologie ist die Neubildung ortständigen Bindegewebes mit Vermehrung von Histiozyten und Fibroblasten und nachfolgender Narbenbildung bei fortschreitender Entzündung bekannt (51a). Erf et al. (43) erwähnen einen möglichen Zusammenhang von chronischem Verschuß der Blutgefäße durch Tumorzellen mit sekundärer Myelofibrose; auch Rutishauser, E. et al. (122) beobachteten

nach Erzeugung einer Ischämie im Tierexperiment eine Proliferation retikulären Bindegewebes im Markraum. Nach Burkhardt (26q) soll die Fibrose von der Art der Entzündungsreaktion abhängen, die die Tumorzellen umgibt. Besonders bei stärkerer Beteiligung von Lymphozyten und Plasmazellen findet sich die Faserbildung einbezogen in die immunologische Abwehrreaktion des Körpers gegen die gewebefremde Zellwucherung. Weiterhin wird angenommen, daß die eine Faserproduktion begünstigenden Gewebsmastzellen, großmolekulare Antigen-Antikörperkomplexe, durch Granulozyten-Enzyme veränderte Kollagenoberflächen, die mit dislozierten Thrombozyten reagieren, und fibrinreiche Exsudate aus geschädigten Gefäßen dabei eine Rolle spielen.

3.4. Veränderungen des Knochens bei metastatischem Befall

Die durch gesteigerten Abbau und Anbau gekennzeichneten Veränderungen, mit denen der Knochen auf Tumormetastasen reagiert, werden bisher nicht als wesensverschiedene Kennzeichen aufgefaßt.

Der Knochenabbau. Für den Knochenabbau, der nach Walther (150) stets der primäre Vorgang nach der Invasion der Tumorzellen ist, werden mehrere Mechanismen diskutiert. Walther nimmt an, daß unter dem Einfluß der Stoffwechselprodukte der eingeschwemmten Krebszellen Retikulumzellen in erhöhtem Maß zu mehrkernigen Riesenzellen (Osteoklasten) verschmelzen und zu einer pathologisch gesteigerten Osteolyse führen. Auch Galasko (49a), (49c) beschreibt den Beginn des Knochenumbaus als osteoklastischen Vorgang. Im weiteren Verlauf des Metastasenwachstums soll dann der Tumor selbst verantwortlich sein für die Knochenzerstörung, wobei offen gelassen wird, ob dies durch lytische Enzyme (78) oder durch Mechanismen erfolgt, wie sie Milch et al. (98) diskutieren. Für diese Autoren beruht der Prozess der Knochenzerstörung (1) auf dem direkten mechanischen Druck der Tumorzellen, den auch Sutherland et al. (140) erwähnen, und

(2) auf einem physiko-chemischen Prozess an der Knochenoberfläche, der von den Tumorzellen gefördert wird; dieser zerstört die normalerweise zusammenhängende Schicht von Zellen, die die Oberfläche der Knochenkristalle bedeckt.

Zahlreiche Befunde weisen andererseits auf die zuvor erwähnten humoralen Faktoren hin, die den Knochenabbau beeinflussen oder ihn sogar wesentlich steuern, nämlich Parathormon-ähnliche Substanzen (143), (133), sog.

"osteolytic sterols" mancher Tumoren (56) und Prostaglandine (14).

Auf dem histologischen Schnitt imponieren die osteolytischen Erscheinungen durch ein vielfältiges Bild. Für Milch et al. (98) sind sie charakterisiert durch eine Verminderung von Zahl und Größe der Knochenbälkchen, direkte Erosion, Zerstörung und Nekrose der Spongiosa durch dichte Tumormassen, häufiges, aber inkonstantes Auftreten vielkerniger Tumorriesenellen in Gebieten mit Knochenzerstörung, fast völliges Fehlen typischer Osteoklasten und gelegentlich Zerstörung und direkte Invasion der Knochenbälkchen durch Zellen aus dem Tumorstroma.

Chomette et al. (29) beschreiben die von der Osteolyse betroffenen Knochenbälkchen als verschmälert, von unregelmäßiger, bröcklicher Struktur; die Osteozyten sind angeschwollen oder pyknotisch und liegen in vergrößerten Logen. Weniger ausgeprägte osteolytische Veränderungen sind gekennzeichnet durch kleine nekrotische Herde mit angeschwollenen, vakuolisierten Osteozyten und Lakunen, in denen dystrophische, einkernige Osteoklasten liegen. Nach Duhamel (41) entwickelt sich die karzinomatöse Osteolyse in getrennten Herden in der Nachbarschaft von Metastasen; es entstehen Hohlräume am Rand der Knochenlamellen, die dünner werden und schließlich völlig verschwinden. Dabei wird das retikuläre Geflecht des Knochens freigelegt und zeigt seine Verbindung mit dem Fasergeflecht des Marks. Es bleiben kleine, inmitten der Myelofibrose eingeschlossene Knochenbezirke übrig. Diese karzinomatöse Osteolyse wird nach Ansicht der Autoren direkt von den Karzinomzellen hervorgerufen. Sie wird nicht von Osteoklasten verursacht.

Die Knochenneubildung. Schon v.Recklinghausen (116) beschreibt unter dem Begriff "Carcinomatöse Ostitis" bei diffus den Knochen infiltrierenden Krebsen einen ungewöhnlich starken Anbau von neuem Knochengewebe. Seither beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit dem Phänomen der osteoblastischen Karzinometastasen. Dabei werden die unterschiedlichsten Ursachen für die Knochenneubildung diskutiert.

Neben Zirkulationsstörungen durch venöse Stauung und neben chemischen Reizen der Tumorzellen (116), (6), (88), sollen Knochennekrosen aufgrund einer Gefäßverstopfung durch Karzinomzellen (5), (151), für den gesteigerten Knochenanbau verantwortlich sein; Weese (151) schreibt: "In der Knochenmetastase wird Knochen dort neugebildet, wo junges mesenchymales Keimgewebe in der Umgebung einer Tumormetastase mit abgestorbenem oder absterbendem Knochen zusammen trifft Die Karzinomzelle regt nur insofern die Knochenneubildung an, als sie den ursprünglichen Knochen infolge von Kreislaufstörungen zum Absterben bringt Je nach der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors finden wir stärkere oder schwächere Knochenneubildung."

Auf die Abhängigkeit der Knochenneubildung von der Wachstumsgeschwindigkeit der Karzinomzellen weisen Schmorl (129) und Walther (150) hin: Nur bei langsam wachsenden Krebsen sei die nötige Zeit zur Bildung von Knochensubstanz vorhanden. Milch et al. (98) interpretieren die Knochenbildung als Versuch des betroffenen Knochengewebes, die durch die Krebsinvasion erzeugte Schädigung zu reparieren. Dies wird möglich, wenn die Tumorstwachstumsrate ein Überwiegen der Bildung über die Zerstörung zuläßt.

Rutishauser, E. et al. (122) beobachteten bei experimentell erzeugter Ischämie im Kaninchenfemur einen starken Knochenumbau mit beträchtlicher Knochenneubildung und verweisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verlegung der Markvenen durch Krebszellen und der Morphologie des Knochenkrebses.

Das histologische Bild der Knochenneubildung ist durch das Auftreten geflechtartigen Knochens gekennzeichnet. Dieser

lagert sich manschettenförmig einem ursprünglichen Knochenbälkchen auf; er zeigt keine lamelläre Anordnung und ist zum Teil von breiten Osteoidsäumen und Osteoblasten oder flachen Präosteoblasten umgeben. Die Zellen in diesem unregelmäßig strukturierten Knochengewebe sind deutlich größer als die Osteozyten normaler Spongiosabälkchen und haben einen deutlich basophilen großen Kern. Neben dieser "endophytischen Osteoplasie" (26h) ist gelegentlich eine Mineralisierung trabekulär angeordneter derber Bindegewebssepten im Markraum zu erkennen; typische Osteoblasten fehlen dort (5), (43), (151), (29), (54), (26h), (38), (41).

Einteilung der Knochenmetastasen nach der Markreaktion

Landys (87b) unterscheidet zwei Grundtypen von Metastasen in Bezug auf die Knochenmarksreaktion:

- (1) Metastasen mit Reaktion der umgebenden Gewebe und
- (2) Metastasen ohne Reaktion.

In der ersten Gruppe werden Metastasen beschrieben

- (a) mit lymphozytischer und plasmazellulärer Zellinfiltration in wechselndem Ausmaß, und
- (b) mit lokaler Hypotrophie oder Atrophie des hämopoetischen Parenchyms (Fasergewebe, Zellarmut und fettige Degeneration);
- (c) weitere Formen werden desmoplastisch (Tumorzellen in faserreichem Bindegewebe) und
- (d) osteoplastisch genannt (Knochenneubildung).

Gewöhnlich wurde eine Kombination der beschriebenen Reaktionsformen beobachtet.

Zusammenfassung zu 3.

Die beschriebenen vielfältigen morphologischen Veränderungen des Knochenmarks zeigen die große Reaktionsfähigkeit dieses Organs im Rahmen einer Geschwulstkrankheit.

Stehen bei der Tumormyelopathie Veränderungen des Parenchyms und zelluläre Entzündungserscheinungen im Vordergrund, so treten im Bereich eines Metastasenherds tiefgreifende Struktur-

wandlungen des Faser- und Knochengewebes hinzu, deren Gesetzmäßigkeiten heute noch nicht befriedigend erkannt sind. Die Markreaktionen, die auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen beschrieben sind, werden heute als Ausdruck einer hyperergischen Mesenchymreaktion auf das körperfremde Tumorprotein angesehen. Die oft sehr ausgeprägte Faserbildung im Bereich von Knochenmarkmetastasen wird in Zusammenhang mit der zellulären Entzündungsreaktion gebracht.

Schon lange bekannt sind osteolytische und osteoblastische Erscheinungen am spongiösen Knochen innerhalb von Metastasen. Bei ihrer Pathogenese werden die direkte Rolle der Metastasenzellen, humorale Faktoren des Tumorstoffwechsels, pathologische Steigerung der Osteoklastentätigkeit, Zirkulationsstörungen und der Versuch der Reparation der Läsionen diskutiert.

4. Die strukturelle Pathogenese der Metastasierung

4.1. Sträuli (139a) teilt den Vorgang der Metastasierung modellhaft in drei Phasen ein:

1. Eindringen in die Strombahn: Hier spielen neben dem invasiven Wachstum des malignen Primärtumors auch drei Lokalfaktoren, nämlich Gefäßwanddefekt, Gewebsfragmentierung und Druckerhöhung im extravaskulären gegenüber dem intravaskulären Raum eine Rolle (sog. Intravasation nach Roberts, 1961, zit. nach (139a). Beim im Vordergrund stehenden invasiven Wachstum können infiltratives Vordringen von Einzelzellen (Problem der Desquamation und Motilität von Tumorzellen) und Vordringen von Fronten und Keilen mit Destruktion des umliegenden Gewebes miteinander kombiniert sein. Allerdings ist dieses Eindringen von Tumorzellen in Lymph- und Gefäßbahnen nur eine Voraussetzung, die nicht in jedem Fall zur Metastasierung führt (42).

2. Das Schicksal der Tumorzellen beim Transport in der Strombahn hängt sowohl von Faktoren des eingedrungenen Materials ab (Art und Menge des Transportgutes, meistens Einzelzellen, aber auch ganze Tumorfragmente; Verformbarkeit und Oberflächeneigenschaften der Tumorzellen) als auch von

den topographischen und hydrodynamischen Verhältnissen der Strombahn (Metastasierungstypen nach Walther (150), den Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus und den anatomischen Barrieren wie etwa den Lymphknoten. Das bloße Vorhandensein von Tumorzellen in den Körpersäften sagt noch nichts über deren Schicksal aus (128).

3. Übertritt ins Gewebe und Bildung der eigentlichen Metastasen: Die den Transport überlebenden Tumorzellen können sich entweder direkt an die Gefäßwand anlagern, oder unter Vermittlung von Thromben Kontakt zur Gefäßwand aufnehmen (125a). Nach anfänglicher intravasaler Vermehrung der haftenden Zellen erfolgt die Durchbrechung der Gefäßwand, wahrscheinlich unter Beteiligung von Leukozyten (42), (125a), ein Vorgang, der dem Eindringen in die Strombahn gleicht. Sträuli (139a) weist auf die Möglichkeit hin, daß ein intravasaler Tumorkeim in seinem Thrombus steckenbleibt; wahrscheinlich ist dies eine der Ausdrucksformen von Tumorlatenz, ein Begriff, der mit der Problematik von Spätrezidiven und Spätmetastasen verbunden ist.

Bei der nun folgenden Vermehrung und Ausbreitung der eingedrungenen Fremdzellen spielen fördernde und hemmende Einflüsse des Wirtsgewebes eine große Rolle. Zwar treten dem einwachsenden Tumor immunologisch kompetente Zellen entgegen, was seinen Ausdruck in der lymphozytären Infiltration um den Geschwulstherd findet, zugleich aber baut der Wirt im Rahmen der sog. Stromareaktion ein aus Fibroblasten und Kapillaren bestehendes Gewebe auf, das von Sträuli (139a) als "Versorgungsgewebe" verstanden wird. Daneben werden hormonelle Einflüsse (Cortison?), eine allgemeine "Resistenzschwäche" (128), Antikörper und Chemotherapeutika sowie Milieubedingungen im Sinne des "soil factor" (Paget zit. nach 125a) diskutiert. Auf die Möglichkeit, daß nicht nur ganze Tumorzellen ausgestreut werden, sondern auch funktionelle Untereinheiten, wie etwa Nukleinsäure-Virus-Komplexe, weisen Sträuli sowie Bienengraber et al. (17) hin. Damit wird neben dem Transplantationsmodell der Metastasierung auch die Theorie einer informationsgenetischen Tumorpropagation zur Diskussion gestellt.

4.2. Der Blutkreislauf im Markraum und seine Beziehungen zur hämatogenen Metastasierung

Die Blutgefäße des Knochenmarks bilden die Fortsetzung der Vasa nutritia des Knochens. Sie gehen innerhalb des Markgewebes in Arterien, Arteriolen und schließlich dünnwandige Kapillaren über. Letztere münden in ein netzartiges, unterschiedlich weitleumiges Marksinussystem, dessen Wände aus einem von einem lockeren Gitterfasernetz umhüllten, zarten Endothel bestehen (26g), (96). Durch die Einmündung der Kapillaren in die weiten Sinus kommt es zu einer Strömungsverlangsamung (23), wie die von Branemark (22) an der Rattenfibula gemessenen Werte zeigen: in den Arteriolen und Kapillaren beträgt die Strömungsgeschwindigkeit 1-1,5 mm/sec. bzw. 0,5 mm/sec., in den Marksinus 0-0,2 mm/sec. Der spongiöse Knochen wird über die Gefäße der Markräume ernährt (26g), (26h). Zwischen dem Sinussystem und der Spongiosa bestehen enge Beziehungen; die am Endost verankerten Bälkchensinus stellen wahrscheinlich die terminalen Sinusstrecken dar (26g). Der Abfluß des Blutes erfolgt über die Bälkchensinus, die in periostale Venen münden.

Es liegt nahe anzunehmen, daß die besonderen anatomischen und physiologischen Verhältnisse des Gefäßsystems im Knochenmark eine enge Beziehung zur Häufigkeit und Eigenart der Metastasierung in diesem Organ haben. Nach Johnston (79) sind zwei Gesichtspunkte für die zirkulatorische Ausbreitung der Knochenmetastasen zu diskutieren: (1) die Beziehung der Perfusionsrate zur Häufigkeit der Knochenmetastasen, (2) das Verhalten der Tumorzellen in Bezug auf das Gefäßendothel. Die Bedeutung der Perfusionsrate könnte sich ausdrücken in der bevorzugten Verteilung der Skelettmetastasen auf Regionen mit blutbildendem Mark, das weitaus stärker durchblutet wird als Fettmark (79). Der Anteil eines Organs am Herzminutenvolumen spielt ^{jedoch} eine geringere Rolle für die Metastasierungsfrequenz als die Beschaffenheit des Gefäßsystems; die im Vergleich zum arteriellen System des Knochens hohe Kapazität der Marksinus und der Aufbau der Sinuswand scheint ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Metastasen zu sein; dafür spricht auch das Auftreten von Tumorzellnestern

vorzugsweise in den Sinus. Für die Rolle der Gefäßarchitektur eines Organs sprechen auch die niedrigen Metastasenraten in Milz und Skelettmuskeln, deren Arteriolen möglicherweise die Tumorzellen abfangen (79).

Die als "cancer cell stickiness" bezeichnete Haftungstendenz von im Blut zirkulierenden Tumorzellen am Gefäßendothel des Kapillargebiets wird als ein weiterer entscheidender Faktor bei der Metastasenbildung angesehen (50).

Zusammenfassung zu 4.

Die Modellvorstellung der Metastasierung umfaßt die Phasen des Eindringens der Tumorzellen in die Strombahn, ihren Transport und den Übertritt ins neue Wirtsgewebe. Eine große Bedeutung für die strukturelle Pathogenese der Metastasierung wird den Interaktionen zwischen Tumor- und Wirtsgewebe beigemessen. Die besondere Verteilung und Beschaffenheit des Gefäßsystems im Knochenmark scheint eine mögliche Ursache für die Metastasenfrequenz in diesem Organ zu sein.

5. Tumorimmunologie und morphologische Reaktion

Seit langem wird die Möglichkeit diskutiert, daß Tumoren neue "nonsel"-Antigene besitzen, auf die der Wirtsorganismus mit einer immunologischen Antwort reagiert (27).

Diesen Überlegungen gaben Thomas sowie Burnet und Medawar Ausdruck in der Theorie der Immunüberwachung (immune surveillance): Maligne Zellen treten ständig bei allen Individuen auf; Zellen des lymphatischen Systems überwachen den Wirt, suchen und zerstören diese Zellen, bevor sie zu klinisch faßbaren Tumoren werden (zit.nach 27).

In den meisten Tumoren existieren Antigene, die sowohl die humorale wie die zellvermittelte Immunität stimulieren.

Bei der zellvermittelten Immunantwort spielen nach Byers et al. (27) drei wesentliche Mechanismen eine Rolle:

(1) die Zytolyse durch zytotoxische T-Lymphozyten;

- (2) eine von Antikörpern abhängige Zytolyse, bei der vermutlich zum B-Lymphozyten-System gehörende Zellen beteiligt sind, und
- (3) eine unspezifische Zytolyse durch Makrophagen.

Für die Tatsache, daß Tumoren bei Tier und Mensch trotz eines vorhandenen Immunsystems wachsen und metastasieren, werden mehrere Erklärungen angeboten: Faktoren von Seiten des Wirts (lokale oder systemische Immundepression), schwache Antigenität der Tumorzellen, Stimulation des Tumorzustands durch eine zu schwache Antwort, Auftreten blockierender Faktoren, die eine Zytolyse durch zytotoxische Lymphozyten verhindern (zit.nach 27).

Als morphologischer Ausdruck der beschriebenen Phänomene der Tumorummunologie wird die sog. Stromareaktion gesehen. Russel (1908) prägte den Begriff der "Stromareaktion", um die begleitende lymphozytäre Infiltration bei proliferierenden Tumorzellen zu beschreiben (zit.nach 76). Eine Reihe von Autoren beschäftigte sich mit dieser Erscheinung; so fand Berg (15) bei Mammakarzinompatientinnen mit einer durchschnittlichen Rezidivfreiheit von zehn Jahren nach der Operation in einem signifikant hohen Prozentsatz eine um den Tumor auftretende Plasmazellreaktion, die mit degenerativen Veränderungen der Karzinomzellen verbunden war. Er interpretiert diese Reaktion als eine Form der Tumoresistenz, deren Ausprägung mit einer günstigeren Prognose zusammenhängt.

Auch Takahashi (142) fand bei Patienten mit Ösophaguskarzinom längere Überlebenszeiten, wenn eine entzündliche Zellinfiltration aus Lymphozyten, mononukleären Phagozyten, Plasmazellen und eosinophilen Zellen in der Tumorrandszone nachweisbar war. Joachim (76) fand Lymphozyteninfiltrate besonders häufig bei hochdifferenzierten Karzinomen, während sie bei entdifferenzierten Typen in sehr geringem Maß oder garnicht auftraten. Dabei enthalten die zellulären Infiltrate an der Tumorseite bedeutende Mengen von Immunglobulinen aller Klassen. Joachim deutet diese Ergebnisse als morphologischen Ausdruck einer "immune surveillance" des Körpers über den Tumor.

Dagegen konnten Barber et al. (8) bei Ovarialkarzinomen keine positive Korrelation zwischen günstiger Prognose und Ausmaß der Stromareaktion feststellen. Sie beobachteten vielmehr einen Anstieg der lymphozytären und plasmazellulären Infiltration erst bei fortgeschrittenen Stadien, die eine schlechtere Prognose als Frühfälle haben. Auch Hornstein et al. (74) fanden bei der Untersuchung der Stromareaktion beim malignen Melanom keine eindeutige Beziehung zwischen der Intensität des lympho-monozytären Infiltrats und der Prognose.

Zusammenfassung

Die Immunüberwachungstheorie findet keine generelle Anerkennung, so daß ein widerspruchsfreies Konzept zur Zeit noch fehlt (2). Indes weist doch eine große Zahl immunologischer Befunde darauf hin, daß Tumoren im Körper kein autonomes Dasein führen, sondern daß zwischen Wirt und Tumor zahlreiche immunologische Wechselwirkungen bestehen (Nagel et al. 1971), als deren morphologisches Substrat die beschriebenen Stromareaktionen angesehen werden können. Über die Beziehungen dieser Stromareaktion zur Prognose der Tumorkrankheit besteht noch keine Klarheit.

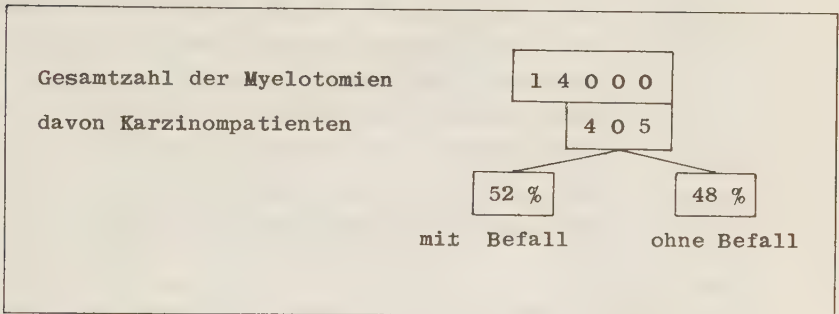
Folgende Faktoren, die die Metastasierung beeinflussen, werden diskutiert:

- von seiten des Wirts eine lokale oder systemische Immundepression
- von seiten des Tumors eine schwache Antigenität der Tumorzellen
- die Stimulation des Tumorstwachstums durch eine zu schwache Immunantwort; das Auftreten blockierender Faktoren, die die Tumorzellen gegen den Angriff von Immunzellen abschirmen.

C. Material und Methoden

1. Patientengut

Unter den ca. 14 000 Myelotomien der Abteilung für Knochenmarksdagnostik befinden sich 405 Biopsien von Karzinompatienten. Davon konnte in 52 % (= 211 Fälle) eine Karzinose im Schnittpräparat nachgewiesen werden. Die Verteilung der Primärtumoren zeigt Tabelle 17.



Von diesen Fällen konnten aus technischen und definitiven Gründen 229 Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden; diese konnten eindeutig in drei klinisch und histologisch definierte Gruppen aufgeteilt werden:

Gruppe 1 besteht aus 23 Fällen mit bekanntem Primärtumor; bei gründlicher klinischer Untersuchung konnte eine Metastasierung ausgeschlossen werden.

Gruppe 2 setzt sich zusammen aus 29 Patienten; bei ihnen war durch andere Untersuchungsverfahren eine Knochenmetastasierung mit Sicherheit nachgewiesen worden; in der Knochenmarkbiopsie selbst waren jedoch keine fremden Zellen zu sehen.

Gruppe 3 umfaßt 177 Fälle; bei ihnen wurde in der Knochenmarkbiopsie eine Metastase nachgewiesen.

Tabelle 17:

Verteilung der Primärtumoren bei den untersuchten Fällen

Primärtumor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Summe
Mamma	8	11	51	70
Prostata	2	5	25	32
Bronchialsystem	4	3	21	28
Magen	2	1	6	9
Ovar	1	-	6	7
Schilddrüse	-	1	2	3
übrige	6	5	9	20
unbekannt	-	3	57	60
Summe	23	29	177	229

Tabelle 18:

Verteilung der Primärtumoren

Primärtumor	Gesamtzahl	davon histol.pos.	davon histol.neg.
Mamma	128	54 (42%)	74 (58%)
Bronchialsystem	63	21 (33%)	42 (66%)
Prostata	49	36 (73%)	13 (27%)
Magen	19	6 (32%)	13 (68%)
Ovar	9	6	3
Niere	8	1	7
Schilddrüse	5	3	2
Kolon u. Rektum	4	1	3
Kollum uteri	5	-	5
Harnblase	4	1	3
Hoden	2	1	1
Mal. Melanom	6	1	5
Übrige	14	4	10
unbekannt	89	76	13
Summe	405	211	194

Tabelle 19:

Geschlechtsverteilung bei den Primärtumoren

Primärtumor	männlich	weiblich	fehlende Angabe	
Mamma		70		
Prostata	32			
Bronchialsystem	24	4		
Magen	4	5		
Ovar		7		
Schilddrüse	1	2		
übrige	12	8		
unbekannt	26	31	3	
Summe	99 (43%)	127 (56%)	3 (1%)	n=229

Tabelle 20:

Altersverteilung bei den Primärtumoren

Primärtumor	25	25-50	50-65	65	Jahre
Mamma		17	33	20	
Prostata	1	2	9	20	
Bronchialsystem	1	6	14	7	
Magen	1		5	3	
Ovar		1	4	2	
Schilddrüse			3		
übrige	1	8	3	7	
unbekannt	1	17	19	19	
Summe	5 (2%)	51 (22%)	90 (39%)	78 (34%)	n=229

fehlende Angabe: 5 (2%)

Referenzkollektiv

Es besteht ein Referenzkollektiv aus 48 nach klinischen und histologischen Kriterien gesunden Personen.

Geschlechtsverteilung: männlich: 19
weiblich: 29

Altersverteilung:

25 Jahre:	11
25-50 "	: 25
50-65 "	: 8
65 "	: 4

2. Histobiopsie

2.1. Biopsietechnik

Bei etwa der Hälfte aller 277 Fälle (229 Patienten, 48 Gesunde) wurde die Biopsie nach dem Verfahren von Burkhardt (26a, 26h), der Myelotomie, in der Medizinischen Klinik (Innenstadt) der Universität München entnommen. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um zur Beurteilung eingeschicktes Material aus dem Beckenkamm, das in anderen Kliniken entnommen wurde. Bei der Myelotomie nach Burkhardt lassen sich nach einem Hautschnitt proximal der Spina iliaca ant.sup. und nach Reinigung der Entnahmestelle von Weichteilen und Blut mittels eines motorgetriebenen Fräasers und einer Faßzange ca. 20mm lange, quetschungsfreie Knochenmarkszylinder mit einem Durchmesser von ca. 4mm gewinnen. Der Eingriff wird in Lokalanästhesie, gegebenenfalls auch ambulant, durchgeführt.

2.2. Histologische Aufarbeitung

Im Hause gewonnene wie auch von auswärts eingeschickte Gewebeproben wurden nach dem von Burkhardt (26d) angegebenen Verfahren unentkalkt in einer gepufferten Formaldehyd-Methanol-Lösung fixiert und anschließend in Methacrylsäure-Methylester eingebettet. Nach dem Schneiden des hart eingebetteten, unentkalkten Materials mit einem speziell hierfür entwickelten Mikrotom der Firma Carl Zeiss, Oberkochen,

erhält man nahezu artefaktfreie Präparate von 3μ Dicke, die folgendermaßen gefärbt werden (26d, 26h) :

- mit Giemsa-Lösung nach Vorbeizung mit Gallaminblau
- Verfahren nach Ladewig zur Darstellung der nicht mineralisierten Knochenmatrix
- Verfahren nach Gomori zur Darstellung von Knochenstrukturen und Fasergewebe
- Färbung mit Turnbull-Blau (Eisenfärbung)
- PAS-Methode nach Hotchkiss

3. Morphometrie

Mittels des Punktzählverfahrens nach Hennig (69) (Integrationsokular I der Firma Zeiss) werden ohne Berücksichtigung der Kompaktzone in der Auflichtmikroskopie bei 80facher Vergrößerung die prozentualen Volumenanteile folgender Gewebestrukturen ermittelt:

Spongiöser Knochen
Zell- und Fettmark
Marksinus
Faserflächen
Fremdzellinfiltrat

Hierzu wird eine Objektfläche von etwa 16×4 mm ausgewertet durch Auszählung der auf die einzelnen Strukturen entfallenden Punkte in jeweils 20 aneinandergereihten Okulareinstellungen.

Biopsien mit einer geringeren Länge als 10 mm, mit mangelhafter Färbung und artefiziellen Veränderungen werden nicht morphometriert, jedoch qualitativ ausgewertet.

Gefäßzählung

Bei geeigneten nach Giemsa gefärbten Präparaten wurden bei 250facher Vergrößerung Arteriolen, arterielle Kapillaren und Sinus gezählt und die erhaltenen Werte auf 100 mm^2 reine Markfläche umgerechnet. Als Normalwerte wurden die von Demmler (35a) angegebenen Zahlen verwendet.

4. Statistische Methodik

Wegen der im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht gegebenen Zuverlässigkeit in Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit (124) wurde auf Signifikanzangaben verzichtet.

Häufigkeitsunterschiede wurden deshalb nur deskriptiv mittels Prozentwerten bzw. χ^2 -Werten mit Freiheitsgraden angegeben.

5. Datenerfassung und Auswertung

Mit Hilfe von Datenerfassungsbögen wurden die in Tabelle 21 aufgeführten klinischen und histologischen Parameter für jeden Patienten verschlüsselt und durch einen kommerziellen Datenerfassungsbetrieb auf Lochkarten übertragen. Dabei wird durch unabhängiges Lochen und Prüfen garantiert, daß der Fehler unter 1% liegt.

Die Datenaufbereitung und statistische Beratung übernahm Herr P. Sandel vom Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern. Ausgewertet wurden die Daten mit der Datenverarbeitungsanlage (SIEMENS 4004/151) des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern mittels des "Sammel- und Auswertungssystem volldynamischer Datenbestände" (SAVOD) von A. Raab und H.K. Selbmann am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München.

Tabelle 21:

Untersuchte klinische und histologische Parameter

Klinische Parameter

Klinische Diagnose

Lokalisation des Primärtumors und der Fernmetastasen

Leitsymptome zur Zeit der Myelotomie und zu Beginn der Erkrankung

Dauer der Erkrankung

Organgrößen von Leber und Milz

Tastbare Lymphknoten

Befund der Sternalpunktion

Röntgenuntersuchungen von Thorax
Stammskelett
Myelotomiebereich
Extremitätenskelett

Blutbild: Hämoglobinwert
Erythrozytenzahl
Leukozytenzahl
Thrombozytenzahl
Differentialblutbild

BKS

Kalzium im Serum, Kreatinin, Ges.Bilirubin

Alkalische Phosphatase

SGOT, SGPT, LDH

Eisen im Serum

Gesamteiweiß, Elektrophorese

Prothrombinzeit

Therapie: tumorspezifische Zytostatika- und Hormontherapie
Strahlentherapie

Histologische Parameter

Histologische Diagnose

Übereinstimmung mit klinischer Diagnose

Präparatqualität

Morphometrie: Vol% von Knochen, Zellmark, Fettmark,
Osteoid, Fasern, Sinus, Ödem, Infiltrat,
Geflechtknochen

Spongiosastruktur, osteoblastischer und osteoklastischer
Umbau, Zahl der Osteozyten

Menge und Reife der Erythropoese, Granulopoese und Mega-
karyopoese

Menge der eosinophilen Granulozyten

Menge und Verteilung der Plasmazellen und Mastzellen

Menge des Eisens

Menge und Veränderungen der Arteriolen und art.Kapillaren

Menge und Veränderungen des Sinussystems

Größe und Anordnung der Metastase

Histologischer Typ

PAS-Reaktion der Tumorzellen

Entzündungszeichen innerhalb der Metastase

Fasern (Menge und Struktur) innerhalb der Metastase

Gefäße im Bereich des Infiltrats

Fettzellen, nekrotisches Tumorgewebe

Morphologie und Ausprägungsart der Randreaktion

Knochenstruktur und Knochenumbau

Die histologische Beurteilung der Beckenkammbiopsie
bei Karzinomkrankheit

Im folgenden wird eine zusammenfassende Übersicht
über die histologischen Beurteilungskriterien der
Beckenkammbiopsie von Karzinompatienten gegeben.

Karzinomgewebe	Karzinomparenchym
	Stroma
	Ausbreitungsform

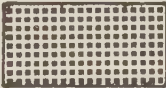
Knochenreaktion im Bereich der Metastase

Randreaktion	zelluläre Reaktion
	bindegewebige Reaktion

Tumormyelopathie	parenchymale Veränderungen
	mesenchymale Veränderungen

Tabelle 22:

Beurteilbare Parameter in der Beckenkammbiopsie von
Karzinompatienten

			
	totaler Befall (großherdig)	kleinherdi- ger Befall	ohne Befall
Karzinomgewebe	+	+	Ø
Knochen	+	+	+
Randreaktion	Ø	+	Ø
Knochenmark	Ø	+	+

6. Beurteilung der histologischen Parameter

Hämatopoetisches System

Für die Abschätzung der Menge stehen nach Lennert (90) drei Kriterien zur Verfügung:

- Menge der Fettzellen im Verhältnis zum blutbildenden Parenchym; die Fettzellen nehmen beim Erwachsenen etwa ein Drittel des Markraums ein
- Zellmarkdichte
- quantitative Verhältnisse der einzelnen Markzellen

Menge der Erythropoese

Die Erythropoese-Steigerung wird immer an den grüppchenweise gelagerten roten Blutzellvorstufen erkannt; diese Grüppchen liegen vorzugsweise in nächster Nachbarschaft der Sinus (26b).

Reife der Erythropoese

Die normale Ausreifung der Erythropoese ist charakterisiert durch das Auftreten von Proerythroblasten, Erythroblasten und Normoblasten innerhalb der Erythropoese-Nester.

Eine verminderte Ausreifung ist erkennbar am Überwiegen großer unreifer myeloischer Zellen, vorzugsweise Proerythroblasten, in Lagebeziehung zu Marksinus (26e, 26h).

Menge der Granulopoese

Die vorwiegend in der Nähe des Endosts und perivaskulär lokalisierte normale Granulopoese kann bei Steigerung auch die kapillären Indifferenzonen miteinbeziehen (26e).

Reife der Granulopoese

Die normal ausreifende Granulopoese ist charakterisiert durch das Auftreten von Promyelozyten, Myelozyten bis hin zu segmentkernigen Neutrophilen (26h).

Megakaryopoese

Die im histologischen Schnittpräparat meist rundlich ovalen Megakaryozyten finden sich in 80% in unmittelbarer Nachbarschaft der Marksinus, die Mehrzahl davon besteht aus thrombopoetisch aktiven Zellen (83).

Plasmazellen, Gewebsmastzellen, Lymphozyten

Plasmazellen sind kugelige oder ovoide Elemente mit kleinem, exzentrisch liegendem Kern und reichlich entwickeltem Zytoplasma. Ihre Durchmesser schwanken beträchtlich (10-15u) (9). Unter normalen Verhältnissen finden sich Plasmazellen im Knochenmark nur vereinzelt in unmittelbarer Lagebeziehung zu Arteriolen (26h).

Gewebsmastzellen sind granulierte Zellen mit kleinem, rundlichem Kern; ihre Gestalt schwankt zwischen Amöben- und Spindelform (9). Sie sind normale Bestandteile des menschlichen Knochenmarks (152) und liegen normalerweise nur vereinzelt markseitig dem Sinusendothel an (26h, 117).

Typische Lymphozyten des Knochenmarks haben unregelmäßig begrenzte Kerne und eine eher lockere Chromatinstruktur. Kleine rundliche Lymphzellansammlungen kommen vereinzelt auch normalerweise im Mark vor (26h, 26o).

Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten sind Zellen mit unregelmäßig gestaltetem Kern, deren Granula sich mit sauren Farbstoffen (z.B. Eosin) elektiv darstellen lassen (9).

Eisen im Knochenmark

Das in mäßiger Menge vorkommende Siderin findet sich normalerweise in amorpher und granulärer Gestalt in Retikulumzellen, Sinusendothelien und Histiozyten (26h, 26n).

Knochenmarksgefäße

Größere Arterien, die ausschließlich zum muskulären Typ gehören, besitzen eine Tunica interna, media und externa (Adventitia). Sie sind durch vereinzelte kurze kollagenfasrige Ausläufer im Markstroma verankert. Bei Arteriolen fehlt die adventitielle Faserschicht, die Media besteht nur aus einer Muskelschicht. Kaliber und Wandbeschaffenheit von arteriellen Kapillaren variieren beträchtlich; bei einzelnen Mikrokapillaren ist eine Differenzierung zwischen arteriellen und sinusoiden Kapillaren nicht mehr möglich. Eine Basalmembran ist im Bereich dieser Mikrokapillaren lichtmikroskopisch zumeist nicht erkennbar.

Die Endothelien der Sinus sind einreihig angeordnet; eine Basalmembran läßt sich nicht nachweisen. Als sog. Bälkchensinus begrenzen Sinusgefäße häufig direkt den spongiösen Knochen (35a).

Knochenumbau: Osteoid, Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten

Histologische Merkmale des Knochenanbaus sind Osteoblasten und Osteoid. Das Osteoid stellt ein dichtes Filzwerk an der Peripherie der sich bildenden Knochenbälkchen aus Grundsubstanz (Mukopolysaccharid-Protein-Komplexe) und Kollagenfibrillen dar. Der Oberfläche des Osteoids schmiegen sich die Osteoblasten (Knochenbildner) in epithelähnlichen Säumen oder Zellgruppen an. Ein Teil der Osteoblasten mauert sich in das Osteoid ein und wird hier zu Osteozyten (Knochenzellen). Osteoklasten, vielkernige, stark basophile Zellen, liegen in Howshipschen Lakunen, Mulden, die sie aus den Knochenbälkchen herausgenagt haben (9). Ein gesteigerter Knochenumbau ist gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten knochenbildender und knochenzerstörender Zellen, die häufig auch nur in Form von Präosteoblasten und -klasten vorkommen. Die angeführten histologischen Kriterien wurden in ihrer Stärke und Qualität im Vergleich zur Norm nach dem Eindruck einer sorgfältigen Durchmusterung der Schnittpräparate und unter Berücksichtigung der genannten Färbemethoden registriert und prozentual verglichen.

Einteilung der histologischen Karzinomtypen

In Anlehnung an Eder (42) und Sandritter (125a, 125b) wurden die ins Knochenmark metastasierten Karzinome histologisch eingeteilt in:

(1) Plattenepithelkarzinome; charakterisiert durch die Nachahmung der Differenzierung zu Plattenepithel mit Stachelzellendifferenzierung und verhornenden Zellen im Zentrum.

(2) Adenokarzinome; die eine Drüsenstruktur erkennen lassen und aus kubischen oder zylindrischen, ein- oder mehrreihigen Zellen aufgebaut sind. Eine Sonderform sind Gallertkarzinome mit starker Schleimbildung.

(3) Undifferenzierte Karzinome; ihnen fehlt jede Differenzierung, sie sind aber durch ihre epitheliale Zusammenlagerung als Karzinome zu erkennen. Es werden unterschieden

(a) solide Karzinome; bei ihnen besteht ein etwa gleiches Mengenverhältnis von Geschwulstnestern und zwischen ihnen liegendem Bindegewebe

(b) medulläre Karzinome; hier überwiegt der Geschwulstanteil das Bindegewebe

(c) szirrhöse Karzinome; in einem reichlich entwickelten Bindegewebe finden sich die Karzinomzellen nur in einreihigen Zellbändern

(d) sog. kleinzellige Karzinome; diese besonders undifferenzierte Art zeichnet sich durch kleine zytoplasmaarme Zellen aus, die in dichten Strängen oder Nestern wachsen ("oat-cell"-Karzinom).

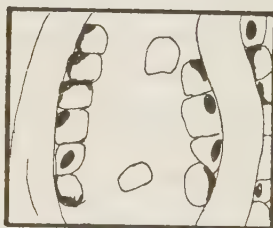
Im Semidünnschnitt des Knochenmarks lassen sich die verschiedenen Typen, wie nachfolgend schematisch skizziert, ohne weiteres unterscheiden:



Plattenepithelkarzinom



Adenokarzinom



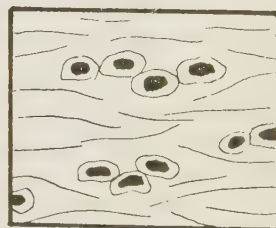
Gallertkarzinom



Solides Karzinom



Medulläres Karzinom



Szirrhöses Karzinom



Kleinzelliges Karzinom

D. Ergebnisse

1. Befunde bei Knochenmarkskarzinomatose

1.1. Klinische Befunde und Vorgeschichte

In unterschiedlicher Häufigkeit waren klinische Angaben zu der 177 Patienten umfassenden Gruppe mit bioptisch festgestellten Markmetastasen verfügbar.

1.1.1. Dauer der Erkrankung

Es wurde unterschieden zwischen Patienten, bei denen der Primärtumor kürzer oder länger als ein Jahr bekannt war. Verwertbare Angaben waren verfügbar in 91 Fällen.

Tabelle 23:

	Primärtumor bekannt seit	
	< 1 Jahr	> 1 Jahr
Mammakarzinome	15	31
Prostatakarzinome	13	3
Bronchialkarzinome	14	-
Magenkarzinome	3	-
Ovarialkarzinome	2	2
Schilddrüsenkarzinome	2	-
übrige Tumoren	5	1
	54	37 (n=91)

Vorausgegangene Therapie

Operative und Strahlentherapie: Vor der Beckenkammbiopsie war bei 53 Patienten eine operative Therapie, bei 29 Patienten eine Strahlentherapie des Primärtumors erfolgt.

Zytostatische Therapie: Zum Zeitpunkt der Myelotomie standen 36 Patienten unter einer zytostatischen Therapie.

1.1.2. Krankheitserscheinungen zum Zeitpunkt der Myelotomie

Zum Zeitpunkt der Knochenmarkbiopsie klagten über die Hälfte der Patienten mit bekannten oder vermuteten Knochenmetastasen über Knochenschmerzen, weiterhin über allgemeine, mit einer Tumorkrankheit vergesellschaftete Symptome wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Leistungsabfall und Appetitlosigkeit. Eine Spontanfraktur als Folge einer Knochenmetastase wurde in fünf Fällen angegeben.

Die folgende Tabelle gibt die Zahlen für alle Patienten zusammen an sowie geteilt in die Patientengruppen mit kurzer und längerdauernder Anamnese.

Tabelle 24:

Krankheitserscheinungen zum Zeitpunkt der Myelotomie

	alle Patienten	Primärtumor bekannt	
		<1 Jahr	>1 Jahr
Allgemeine Tumorsymptome	42 %	67 %	30 %
Knochenschmerzen	63 %	65 %	70 %
Spontanfraktur	3 %	5 %	5 %
	(n=170)	(n=54)	(n=37)

1.1.3. Klinische Untersuchung, Blutbild und klinisch-chemische Daten

Lebergröße: Die Leber war unauffällig in 58 % (n=90), vergrößert in 42 % (n=66).

Milzgröße: In 10 % (n=15) der Fälle bestand eine Vergrößerung der Milz.

Lymphknoten: Tastbare Lymphknoten an einer Stelle wurden in 12 % (n=17), an mehreren Stellen in 15 % (n=21) angegeben.

Blutbild

Das Blutbild gibt keine sicheren Hinweise auf die fortgeschrittene Tumorkrankheit. Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, waren Hämoglobinwert und Erythrozytenzahl in etwa einem Drittel im Normbereich, das Differentialblutbild bot nur in knapp der Hälfte der Fälle pathologische Veränderungen. Eine Leukozytose fand sich in ca. 15 %, eine Thrombozytose in 5 %. 13 Patienten hatten bei der hämatologischen Untersuchung völlig unauffällige Befunde. Auf eine gesonderte Untersuchung der Fälle mit Thrombozytose wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=6) verzichtet.

Zusammenstellung von Blutbildbefunden bei Patienten mit bioptisch nachgewiesenen Knochenmetastasen

	alle Patienten zusammen	unbe- handelt	behandelt
<u>BKS:</u>			
normal:	5 %	4 %	6 %
l-h-Wert 10-50 mm:	39 %	39 %	39 %
" 50-100 mm:	39 %	38 %	46 %
" > 100 mm:	17 %	19 %	9 %
	(n=157)	(n=124)	(n=33)
<u>Hämoglobin:</u>			
< 8g/100ml	13 %	15 %	5 %
8-12 bzw. 14:	57 %	54 %	67 %
> 12 bzw. 14 :	30 %	31 %	28 %
	(n=168)	(n=132)	(n=36)
<u>Erythrozytenzahl:</u>			
< 4,2 bzw. 4,6 Mio./mm ³ :	76 %	80 %	62 %
normal:	24 %	20 %	38 %
	(n=156)	(n=122)	(n=34)
<u>Differentialblutbild:</u>			
normal:	52 %	52 %	53 %
pathol. Verschiebung:	38 %	38 %	40 %
Normoblasten:	10 %	10 %	7 %
	(n=136)	(n=106)	(n=30)
<u>Leukozytenzahl:</u>			
< 5 000/mm ³ :	38 %	34 %	51 %
5-10 000:	48 %	49 %	43 %
10-15 000:	10 %	12 %	6 %
15-20 000:	4 %	5 %	-
	(n=163)	(n=128)	(n=35)

alle Patienten zusammen	unbe- handelt	behandelt
----------------------------	------------------	-----------

Thrombozytenzahl:

< 30 000/mm ³ :	10 %	9 %	14 %
30-150 000:	40 %	42 %	32 %
150-300 000:	45 %	46 %	43 %
> 300 000:	5 %	3 %	11 %
	(n=118)	(n=90)	(n=28)

Die mit Zytostatika behandelten Fälle weisen in einem größeren Prozentsatz niedrige Leukozyten- und Thrombozytenwerte auf. Für die übrigen Parameter des Blutbildes ergeben sich nur geringe Unterschiede.

Klinisch-chemische Laboruntersuchung

Veränderungen des Gesamteiweißes und der Elektrophorese, des Kalziums und Eisens im Serum sowie der Serumenzyme sind bei unseren Patienten häufig. Die folgende Aufstellung zeigt die prozentualen Häufigkeiten der Befunde.

Gesamteiweiß:

< 6,8g/100ml:	55 %
6,8-8,5:	44 %
> 8,5:	1 %
	(n=131)

Elektrophorese:

		Mittelwert	Minimum	Maximum (Rel-%)
Normalwerte				
63 ± 4	Albumin	51,6	30	68
2 ± 1	a ₁	6	2	12
6 ± 2	a ₂	12,7	5	24
7 ± 2	beta	12,3	6	25
15 ± 3	gamma	16,7	4	30
	(n=128)			

Kalzium im Serum:

(normal: 3,8-5,0 mval/l)
< 3,8 mval/l: 3 %
3,8-5,0: 75 %
> 5,0: 22 %
(n=104)

Eisen im Serum:

(Normalwerte: 80-150 µg/100 ml;
90-130 µg/100 ml)
erniedrigt: 27 %
normal: 55 %
erhöht: 18 %
(n=78)

Alkalische Phosphatase:

(normal bis 190 mU/ml)
im Normbereich: 50 %
erhöht: 50 %

SGPT:

(normal bis 25 mU/ml)
im Normbereich: 76 %
erhöht: 24 %
(n=135)

SGOT:

(normal:bis 20 mU/ml)
im Normbereich: 64 %
erhöht: 36 %
(n=140)

LDH:

(normal:bis 240 mU/ml)
im Normbereich: 44 %
erhöht: 56 %
(n=105)

Prothrombinzeit (Quick):

(normal: 70 %
70 %: 30 %
(n=66)

Kreatinin:

bis 1,2 mg/100 ml: 77 %
1,2 mg/100 ml: 23 %
(n=110)

Bilirubin:

bis 1 mg/100 ml: 88 %
1 mg/100 ml: 12 %
(n=112)

Beschreibung der Fälle mit Leukozytose

Im folgenden werden die 23 Fälle mit Leukozytose (Leukozytenzahl im Blut $> 10\,000$ Zellen/mm³) gesondert nach klinischen und histologischen Parametern beschrieben und mit den Fällen ohne Leukozytose (Leukozytenzahl $< 10\,000$ Zellen/mm³) verglichen. +

Die bioptisch nachgewiesenen Knochenmarkmetastasen stammen von folgenden Primärtumoren:

4 Mammakarzinome	3 Magenkarzinome
3 Prostatakarzinome	1 Schilddrüsenkarzinom
2 Bronchialkarzinome	2 übrige
1 Ovarialkarzinom	7 unbekannte Primärtumoren

Folgende Karzinomtypen waren in der Metastase vertreten:

1 Plattenepithelkarzinom	3 medulläre Karzinome
8 Adenokarzinome	2 szirrhöse Karzinome
9 solide Karzinome	

Klinische Parameter

Vergleich zwischen den

Fällen ohne Leukozytose	und den Fällen mit Leukozytose
----------------------------	-----------------------------------

BKS:

normal:	4 %	5 %
l-h-Wert 10-50:	41 %	24 %
" 50-100:	39 %	43 %
" >100:	16 %	28 %
	(n=136)	(n=21; keine Angabe:2)

Hämoglobin:

< 8 g/100 ml:	13 %	14 %
8-12 bzw. 14:	55 %	68 %
> 12 bzw. 14:	32 %	18 %
	(n=146)	(n=22; keine Angabe:1)

Erythrozytenzahl:

< 4,2 bzw. 4,6	76 %	73 %
normal:	24 %	27 %
	(n=134)	(n=22; keine Angabe:1)

+ Die histologischen Parameter für die gesamte Patientengruppe werden in Kapitel 2.1. (Markparenchym und Tumorkrankheit) dargestellt.

(Fortsetzung: Leukozytose-Fälle)

		Fälle ohne Leukozytose	Fälle mit Leukozytose
<u>Differentialblutbild:</u>			
normal:		57 %	22 %
pathol. Verschiebung:		36 %	56 %
Normoblasten:		7 %	22 %
		(n=118)	(n=18; keine Angabe: 5)
<u>Thrombozytenzahl:</u>			
< 30 000/mm ³ :		10 %	8 %
30-150 000:		39 %	46 %
150-300 000:		46 %	38 %
> 300 000:		5 %	8 %
		(n=105)	(n=13; keine Angabe: 10)
<u>Histologische Parameter:</u>			
		Fälle ohne Leukozytose	Fälle mit Leukozytose
<u>Erythropoese</u>			
Menge	↓	22 %	75 %
	n	43 %	25 %
	↑	35 %	-
		(n=54)	(n=12)
Reife	↓	33 %	33 %
	n	67 %	67 %
		(n=54)	(n=12)
<u>Granulopoese</u>			
Menge	↓	24 %	25 %
	n	43 %	25 %
	↑	33 %	50 %
		(n=54)	(n=12)
Reife	↓	30 %	33 %
	n	70 %	67 %
		(n=54)	(n=12)
<u>Megakaryopoese</u>			
Menge	↓	15 %	33 %
	n	15 %	17 %
	↑	70 %	50 %
		(n=54)	(n=12)
Reife	↓	52 %	33 %
	n	48 %	67 %
		(n=54)	(n=12)
<u>Eosinophile Gr.</u>			
Menge	↓	5 %	-
	n	30 %	42 %
	↑	65 %	58 %
		(n=54)	(n=12)

Beim Vergleich der klinischen Parameter fallen die deutlich häufigeren Fälle mit hoher Senkung bei den Fällen mit Leukozytose, der geringere Anteil der normalen Hämoglobinwerte sowie die größere Normoblastenrate der Leukozytosefälle gegenüber dem Vergleichskollektiv auf. Bei der histologischen Beurteilung treten häufiger eine Verringerung der Erythropoese und der Megakaryopoese und eine Vermehrung der Granulopoese bei den Leukozytosefällen gegenüber der Vergleichsgruppe auf. Nur gering oder fehlend sind die Unterschiede in der Ausreifung der Myelopoese-Reihen und bei der Menge der eosinophilen Granulozyten.

Beschreibung der Fälle mit Milzvergrößerung

Im folgenden werden die 15 Fälle mit bekannter Milzvergrößerung gesondert in ihren klinischen und histologischen Parametern beschrieben und mit den Fällen ohne Milzvergrößerung verglichen.

Die Patienten mit Milzvergrößerung hatten folgende

Primärtumoren:

4 Mammakarzinome	1 Ovarialkarzinom
5 Prostatakarzinome	4 unbekannte Primärtumoren
1 Magenkarzinom	

Klinische Parameter:

<u>BKS:</u>	<u>Fälle ohne Milzvergrößerung</u>	<u>Fälle mit Milzvergrößerung</u>
normal:	4 %	17 %
1-h-Wert 10-50	40 %	25 %
" 50-100	39 %	41 %
" >100	17 %	17 %
	(n=145)	(n=12; keine Angabe: 3)
<u>Hämoglobin:</u>		
< 8 g/100 ml	12 %	31 %
8-12 bzw. 14:	56 %	61 %
> 12 bzw. 14:	32 %	8 %
	(n=155)	(n=13; keine Ang.: 2)
<u>Erythrozytenzahl:</u>		
< 4,2 bzw. 4,6	74 %	91 %
normal	26 %	9 %
	(n=145)	(n=11; keine Ang.: 4)

	Fälle ohne Milz- vergrößerung	Fälle mit Milzver- größerung
<u>Differentialblutbild:</u>		
normal:	55 %	25 %
pathol. Verschiebung:	36 %	58 %
Normoblasten:	9 %	17 %
	(n=124)	(n=12; keine Angabe: 3)
<u>Leukozytenzahl:</u>		
< 5 000/mm ³	40 %	17 %
5-10 000	48 %	50 %
10-15 000	9 %	25 %
15-20 000	3 %	8 %
	(n=151)	(n=12; keine Angabe: 3)
<u>Thrombozytenzahl</u>		
< 30 000/mm ³	10 %	11 %
30-150 000	39 %	45 %
150-300 000	46 %	33 %
> 300 000	5 %	11 %
	(n=109)	(n=9; keine Angabe: 6)
<u>Lebergröße:</u>		
normal:	60 %	33 %
vergrößert	40 %	67 %
	(n=141)	(n=15)

Histologische Parameter

Folgende Karzinomtypen waren in der Metastase vertreten:

8 Adenokarzinome	2 szirrhöse Karzinome
4 solide Karzinome	1 kleinzelliges Karzinom

Markfibrose in 14 Fällen (93%)

		Fälle ohne Milz- vergrößerung	Fälle mit Milzver- größerung
<u>Erythropoese</u>			
Menge	↓	28 %	80 %
	n	41 %	20 %
	↑	31 %	0 %
		(n=61)	(n=5)
Reife	↓	34 %	20 %
	n	66 %	80 %
		(n=61)	(n=5)
<u>Granulopoese</u>			
Menge	↓	23 %	40 %
	n	43 %	-
	↑	34 %	60 %
		(n=61)	(n=5)

		Fälle <u>ohne</u> Milz- vergrößerung	Fälle <u>mit</u> Milzver- größerung
<u>Granulopoese</u>			
Reife	↓	31 %	20 %
	n	69 %	80 %
		(n=61)	(n=5)
<u>Megakaryopoese</u>			
Menge	↓	16 %	40 %
	n	16 %	-
	↑	68 %	60 %
		(n=61)	(n=5)
Reife	↓	49 %	40 %
	n	51 %	60 %
		(n=61)	(n=5)
<u>Eosinophile Gr.:</u>			
Menge	↓	5 %	-
	n	31 %	40 %
	↑	64 %	60 %
		(n=61)	(n=5)

Gegenüber den Fällen ohne Milzvergrößerung sind diese Fälle durch häufigere Hämoglobinverminderung, einen höheren Anteil pathologischer Differentialblutbilder, insbesondere auch der Normoblasten, ausgezeichnet. Eine Leukozytose wird bei den Fällen mit Milzvergrößerung weitaus häufiger beobachtet, ebenso eine Lebervergrößerung. Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese im Knochenmark sind gegenüber der Vergleichsgruppe häufiger vermindert.

1.1.4. Ergebnisse der Sternalpunktion

In 42 Fällen war kurz vor der Beckenkammbiopsie auch eine Sternalpunktion durchgeführt worden. In über der Hälfte davon war diese Untersuchung ohne Resultat (Punctio sicca, 23 Patienten); bei 8 Patienten wurden markfremde Zellen im Sinne eines Metastasenbefalls gefunden.

Tabelle 25a:

Punctio sicca	55 %
Quant.u.qual. Veränderungen	26 %
Markfremde Zellen	19 %

(n=42)

Gliedert man diese Fälle nach dem Primärtumor auf, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 25b:

	Punctio sicca	quant./qual. Veränderungen	Markfremde Zellen
Mamma	4		
Prostata	8		2
Bronchialsystem	2	2	3
Magen	1		
Ovar	1		
übrige		1	
unbekannt	7	8	3
	23	11	8

1.1.5. Röntgenbefunde

Die zur Verfügung stehenden Röntgenbefunde wurden auf das Vorkommen von Metastasen durchgesehen.

Röntgenologische Befunde des Thorax

Der Befund der röntgenologischen Untersuchung des Thorax war in 42 % (n=45) unauffällig. In 27 % wurden Veränderungen im Sinne eines Tumors oder einer Metastasierung angegeben.

Tabelle 26a:

Unauffälliger Befund	42 %
Pathologische Herz-Kreislaufbelastung	13 %
Tumor/Metastasen	27 %
Erguß	9 %
Mediastinalverbreiterung	9 %

(n=107)

Die Aufgliederung der Röntgenbefunde am Thorax nach dem Primärtumor zeigt folgende Zusammenstellung:

Tabelle 26b:

	unauff. Befund	path.Herz- Kr.-Belastg.	Tumor/ Metast.	Erguß	Mediast.- verbreit.
Mamma	16	3	2	6	1
Prostata	9	3	1	1	1
Bronchialsystem	1	1	14		4
Magen	1				1
Ovar	1	1			1
übrige	7		1		
unbekannt	10	6	11	3	1
	45	14	29	10	9

Erwartungsgemäß ergibt sich nur für die Bronchialkarzinome eine Häufung von röntgenologischen Tumorbefunden im Thoraxbereich. Bemerkenswert ist allerdings die Häufung dieser Lokalisation bei den unbekannten Primärtumoren.

Röntgenologische Befunde am Stammskelett

Unspezifische röntgenologische Veränderungen am Stammskelett oder unauffällige Befunde wurden in 20 % (n=29) angegeben. Als Metastasen interpretierte osteosklerotische oder osteolytische Läsionen traten in 33 % bzw. 47 % auf.

Tabelle 27a:

Röntgenbefunde am Stammskelett

Unauffällig	9 %
Osteoporose	4 %
Degenerative Veränderungen	7 %
Tumorverdächtige Osteosklerose	33 %
Tumorverdächtige Osteolyse	47 %

(n=144)

Tabelle 27b:

Aufteilung der Röntgenbefunde am Stammskelett nach
Primärtumoren

	unauff. Befund	Osteo- porose	Degen. Veränd.	tumorverdächtige Osteosklerose	Osteolyse
Mamma	4	1	2	12	24
Prostata	3	1	1	13	3
Bronchialsystem	2	1	2	2	7
Magen			1	2	2
Ovar				1	4
übrige	1	1		1	7
unbekannt	3	2	4	16	21
	13	6	10	47	68

Tumorverdächtige Osteolysen im Bereich des Stammskeletts treten besonders häufig bei Mammakarzinomen (in 56 % der Fälle) und Bronchialkarzinomen (in 50 % der Fälle) auf. Dagegen werden bei den Patienten mit einem Prostatakarzinom überwiegend (in 62 %) osteosklerotische Läsionen im Röntgenbild beobachtet.

Die röntgenologischen Befunde im Bereich der Myelotomie werden getrennt aufgeführt; sie stammen aus der Zeit vor der Beckenkammbiopsie und zeigten in 26 % (n= 34) ein unauffälliges Bild.

Tabelle 28a:

Röntgenbefunde im Myelotomiebereich

Unauffällig	26 %
Tumorverdächtige Osteosklerose	32 %
dto.Osteolyse	37 %
dto.Osteolyse und Osteosklerose	5 %

(n=131)

Tabelle 28b:

Aufgliederung der Röntgenbefunde im Myelotomiebereich
nach Primärtumoren

	unauff. Befund	tumorverdächtige		
		O'sklerose	O'lyse	O'lyse/O'sker.
Mamma	10	9	17	4
Prostata	5	13	3	
Bronchialsystem	6	2	4	
Magen	2	1	1	
Ovar		1	3	
übrige	3	1	6	
unbekannt	8	15	15	2
	34	42	49	6

Es fällt auf, daß trotz des histologischen Metastasen-
nachweises die Röntgenbefunde in einem Viertel der Fälle
unauffällig waren. Besonders hoch ist der Anteil unauf-
fälliger Röntgenbefunde bei den Bronchialkarzinomen (50%).

Röntgenologische Befunde des Extremitätenskeletts

Bei den Röntgenaufnahmen des Extremitätenskeletts handelte
es sich in den meisten Fällen um Darstellungen der Femura.
In einem Drittel der Fälle wurden unauffällige Befunde
oder unspezifische Veränderungen mitgeteilt.

Tabelle 29a:

Röntgenbefunde des Extremitätenskeletts

Unauffälliger Befund	20 %
Degenerative Veränderungen	6 %
Osteoporose	4 %
Tumorverdächtige Osteosklerose	16 %
Tumorverdächtige Osteolyse	54 %

(n=50)

Tabelle 29b:

Aufgliederung der Röntgenbefunde am Extremitäten-
skelett nach Primärtumoren

	unauff. Befunde	Degen. Veränd.	Osteo- porose	tumorverdächtige Osteosklerose	Osteolyse
Mamma	2	1		2	10
Prostata	5	1		3	2
Bronchialsystem	2				1
Magen		1			
Ovar				1	1
übrige					4
unbekannt	1		2	2	9
	10	3	2	8	27

Die Verteilung des Osteosklerose- und -lyse-Typus unterscheidet sich im Röhrenknochen nicht von der im Stammskelett.

1.2. Die Morphologie der Knochenmarkskarzinomatose

Die morphologischen Merkmale der Knochenmarkskarzinomatose werden anhand der 177 Fälle umfassenden Patientengruppe 3 untersucht.

1.2.1. Das Karzinomgewebe

Innerhalb der Metastase lassen sich Tumorparenchym und Stroma unterscheiden.

1.2.1.1. Die Klassifizierung der Karzinome nach dem histologischen Typ ergibt folgende Verteilung:

2 Plattenepithelkarzinome

75 Adenokarzinome, davon 16 mit starker Schleimbildung

99 undifferenzierte Karzinome, davon 60 solide, 7 medulläre,

16 szirrhöse und 16 kleinzellige Karzinome

1 malignes Onkozytom

Die Verteilung der histologischen Typen in der Metastase auf die einzelnen Primärtumoren zeigt die folgende Tabelle.

1.2.1.2.

Primärtumoren und histologischer Typ der Knochenmarksmetastase

Tabelle 30:

	Mamma	Prostata	Bronchial- system	Magen	Ovar	Schilddrüse	übrige	unbekannt	Summe
Plattenepithel- karzinom			1					1	2
Adenokarzinom	22	9	6	4	2	1	1	30	75
solides Karz.	19	11	2	2	3		6	17	60
Medulläres Karzinom	1	2					1	3	7
Szirröhöses Karzinom	9	3	1		1		1	1	16
Kleinzelliges Karzinom			11					5	16
Onkozytom						1			1
Summe	51	25	21	6	6	2	9	57	177

1.2.1.3. Tumorzellen und PAS-Reaktion

PAS-positive Bestandteile der Tumorzellen ließen sich in 52 % der Fälle nachweisen (n=86). Besonders häufig trat PAS-positives Material bei den Adenokarzinomen auf (in 67 % von 73 Fällen).

Tabelle 31a:

Karzinomtyp und PAS-Befund

	PAS-positiv	PAS-negativ
Plattenepithelkarzinom	1	1
Adenokarzinom	49	24
Solides Karzinom	22	30
Medulläres Karzinom	4	2
Szirrhöses Karzinom	8	6
Kleinzelliges Karzinom	1	15
Malignes Onkozytom	1	-
	86 (52%)	78 (48%)

PAS-Befunde waren verwertbar in 164 Fällen.

Gliedert man die 164 verfügbaren PAS-Befunde bei den Tumorzellen der Metastasen nach den Primärtumoren auf, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 31b:

Primärtumor und PAS-Befund

Primärtumor	PAS-positiv	PAS-negativ	Summe
Mamma	28 (60 %)	19 (40 %)	47 (100 %)
Prostata	8 (32 %)	17 (68 %)	25 (100 %)
Bronchialsystem	6 (30 %)	14 (70 %)	20 (100 %)
Magen	4	-	4
Ovar	3	2	5
Schilddrüse	1	-	1
übrige	6	3	9
unbekannt	30 (57 %)	23 (43 %)	53 (100 %)
Summe	86 (52 %)	78 (48 %)	164 (100 %)

Besonders häufig PAS-positives Material findet sich in den Metastasenzellen der Mammakarzinome.

1.2.1.4. Nekrotisches Tumorgewebe

tritt in etwa einem Drittel unserer Fälle auf. Meist handelt es sich um kleinere Inseln nekrotischen Gewebes im Zentrum eines metastatischen Herdes, seltener um ausgedehnte Bezirke. Die Nekrosezonen weisen die typischen Merkmale abgestorbenen Gewebes auf: Kernveränderungen im Sinne von Karyorrhexis, Kernpyknose und Karyolyse, Schwellung des Zelleibs und Verlust der Zellgrenzen (51b). Ein Vergleich der Nekrosezonen bei den verschiedenen Karzinomtypen und Primärtumoren erfolgt in den Kapiteln 1.3.2. bzw. 1.3.3.

1.2.2. Das Metastasenstroma

Das zwischen den Fremdzellen liegende Stroma setzt sich zusammen aus Entzündungszellen, Ödem, Fasergewebe, Gefäßen und Fettzellen.

1.2.2.1. Bei den Entzündungszellen werden neutrophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Gewebsmastzellen sowie Retikulumzellen (Fibrozyten, Fibroblasten) berücksichtigt. Am häufigsten traten Lymphozyten, Plasmazellen, Gewebsmastzellen und Retikulumzellen auf; selten wurden Granulozyten beobachtet. Ein entzündliches Ödem innerhalb der Metastase kam in 123 Fällen (70 %, n=174) vor.

Neutrophile Granulozyten	↑↑ 1 % ↑ 17 %
Eosinophile Granulozyten	↑↑ 3 % ↑ 6 %
Lymphozyten	↑↑ 4 % ↑ 42 %
Plasmazellen	↑↑ 20 % ↑ 42 %
Gewebsmastzellen	↑↑ 21 % ↑ 41 %
Retikulumzellen	↑↑ 7 % ↑ 65 %

Die Beziehungen der Elemente des Metastasenstromas zum Tumortyp und zum Primärtumor werden in den Kapiteln 1.3.2. und 1.3.3. untersucht.

Bei einer Gegenüberstellung Zytostatika-therapierter und nicht behandelter Fälle ergibt sich für die Parameter des Metastasenstromas folgendes Bild:

		therapiert (n=36)	nicht therapiert (n=138)
Ödem		61 %	73 %
Neutrophile Granulozyten	↑↑	-	1 %
	↑	8 %	20 %
Eosinophile Granulozyten	↑↑	3 %	3 %
	↑	3 %	7 %
Lymphozyten	↑↑	8 %	3 %
	↑	33 %	44 %
Plasmazellen	↑↑	11 %	22 %
	↑	47 %	41 %
Gewebsmast- zellen	↑↑	28 %	20 %
	↑	42 %	41 %
Retikulum- zellen	↑↑	8 %	7 %
	↑	67 %	64 %
Fettzellen	↑	42 %	47 %

Fettzellen in der Metastase

In 46 % der Fälle treten innerhalb der Metastase Fettzellen auf; sie liegen meist in geringer Zahl inmitten des entzündlichen Ödems und bilden seltener größere Herde.

Eine Vermehrung neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, von Lymphozyten und Plasmazellen wird bei den nicht therapierten Fällen häufiger beobachtet als bei den behandelten Fällen. Dagegen treten Gewebsmastzellen bei den therapierten Fällen in einem höheren Prozentsatz auf. Für Ödem, Fettzellen und Retikulumzellen ergeben sich nur geringe Unterschiede.



Abbildung 4:

Schematische Darstellung des Metastasenstromas



Lymphozyten



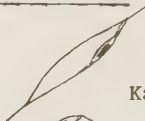
Plasmazellen



Gewebsmastzellen



Granulozyten



Kapillare



Sinus



Karzinomzellen

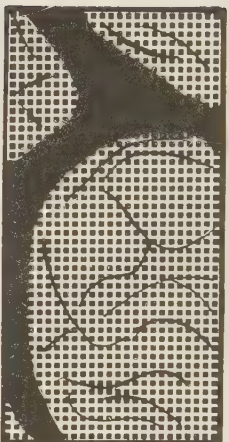
1.2.2.2. Fasergewebe

Zusammen mit der an Granulationsgewebe erinnernden zellulären Infiltration mit Gefäßsprossung treten innerhalb der Metastase Fasern in wechselnder Menge und Struktur auf.

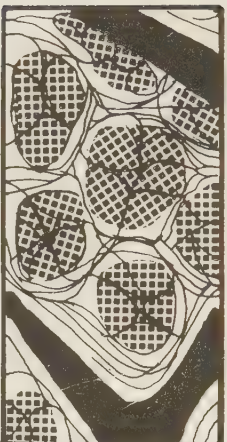
Ausschließlich zarte retikuläre Fasern wurden in 61 Fällen beobachtet; sie kommen bevorzugt bei den kleinzelligen Karzinomen, einem Teil der Adenokarzinome und der soliden Karzinome vor. Eine überwiegend grobsträhnige kollagene Faserstruktur findet sich in den übrigen Fällen.

1.2.2.2.1. In der Beziehung der Fasern zu den Geschwulstzellen lassen sich drei Typen unterscheiden (Abbildung 5) :

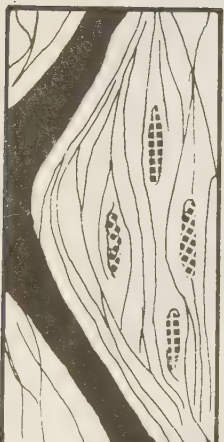
- (1) Wenige retikuläre Fasern durchziehen in unregelmäßiger Anordnung das Tumorgebiet.
- (2) Mehrere von retikulären Fasern umgebene Tumorzellnester werden von breiten, grobsträhnigen Kollagensträngen umgeben; es besteht ein regelmäßiges Gerüst aus Fasern erster und zweiter Ordnung.
- (3) In einem dichten, aus breiten Strängen bestehendem Faserfilz liegen die Tumorzellen in kleinen Inseln; diese Form wird sinngemäß als szirrhöser Karzinomtyp beschrieben.



zarte retikuläre Fasern



zarte retikuläre Fasern und breite kollagene
Faserstränge bilden ein Gerüst 1.v.2.Ordnung



dichter Faserfilz

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der beschriebenen Fasertypen auf die Primärtumoren und auf die Tumortypen.

Tabelle 32a:

	Fasertyp		
	1	2	3
Mamma (n=50)	2 (4 %)	39 (78 %)	9 (18 %)
Prostata (n=25)		22 (88 %)	3 (12 %)
Bronchial. (n=20)	7 (35 %)	12 (60 %)	1 (5 %)
Magen (n=6)	1 (17 %)	5 (83 %)	
Ovar (n=6)		5 (83 %)	1 (17 %)
übrige (n=9)	1 (11 %)	7 (78 %)	1 (11 %)
unbekannt (n=54)	3 (5 %)	50 (93 %)	1 (2 %)
Pl.ep.karz. (n=2)		2	
Adenokarz. (n=73)	2 (3 %)	71 (97 %)	
Solid.Karz. (n=57)		57	
Med. Karz. (n=5)	2	3	
Szirrh.Karz. (n=16)			16
Kleinzell.K. (n=16)	10	6	
Mal.Onkoz. (n=1)		1	
	14 (8 %)	140 (82 %)	16 (10 %)

Der mit 82 % weitaus am häufigsten auftretende Fasertyp 2 findet sich vor allem bei Adenokarzinomen und soliden Karzinomen, während bei Typ 1 (zarte retikuläre Fasern) die kleinzelligen Karzinome vorherrschen.

Fasertyp und zytostatische Therapie

Stellt man bei den genannten Fasertypen die Fälle mit und ohne zytostatische Therapie einander gegenüber, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 32b:

	ohne Therapie	mit Therapie	
Fasertyp 1	10 (71 %)	4 (29 %)	14 (100 %)
Fasertyp 2	112 (80 %)	28 (20 %)	140 (100 %)
Fasertyp 3	12 (75 %)	4 (25 %)	16 (100 %)

Der Anteil zytostatisch therapierter Fälle beträgt bei den drei Fasertypen zwischen 20 % und 29 %.

1.2.2.2.2.: Fasergewebe in Beziehung zu Geflechtknochen

Die folgenden Verhältnisse lassen sich unterscheiden:

- a) Fasern und endophytischer Geflechtknochen: Der meist an regelrecht lamellär aufgebaute **Spongiosabälkchen** angelagerte, mit Osteoblasten gesäumte Geflechtknochen hat Kontakt zu den im Markraum liegenden Fasern.



Abbildung 6a

- b) Fasern und Geflechtknochen im Markraum: Im dichten kollagenfasrigen Bindegewebe bestehen in Zonen mit besonders dichtem Faserfilz mineralisierte Bereiche; Osteoblasten können nicht immer nachgewiesen werden.



Abbildung 6b

1.2.2.2.3: Endostale Fibrose

- c) Die im Bereich der Metastase liegenden Knochenbälkchen werden häufig von Streifen aus feinen retikulären Fasern umgeben.

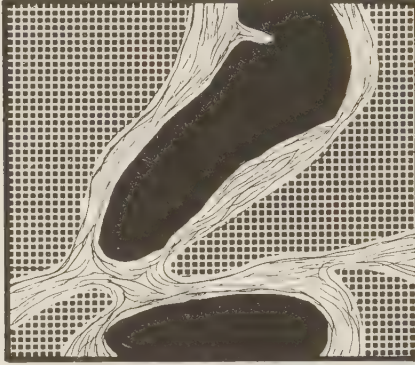


Abbildung 6c

1.2.2.2.4: Fasern und zellarme Myelitis

- c) Die gelegentlich im Bereich der Metastase auftretenden ödemreichen und zellarmen Myelitiszonen zeigen ein feines, retikuläres Fasernetz.



Abbildung 6d

1.2.2.2.5: Fibrose der Blutgefäße



Abbildung 6e

Die Gefäße im Bereich der Knochenmarkskarzinose zeigen meist eine deutlich gesteigerte perivaskuläre Fibrosierung, die im Zusammenhang mit dem umliegenden Fasergewebe steht.

Aufgeteilt nach dem Primärtumor ergeben sich für die beschriebenen Faserstrukturen a) - e) folgende Häufigkeiten:

Tabelle 33a:

	a) Fasern u. endoph. Gefl.	b) Fasern u. Gefl. i. Markr.	c) endost. Fibrose	d) zellarm. Myelittis	e) Fibr. Blutgef.
Mamma (n=51)	24 (47 %)	1 (2 %)	29 (57 %)	12 (24 %)	27 (53 %)
Prostata (n=25)	19 (76 %)	5 (20 %)	10 (40 %)	6 (24 %)	18 (72 %)
Bronchial. (n=20)	3 (15 %)	- -	7 (35 %)	3 (15 %)	10 (50 %)
Magen (n=6)	3 (50 %)	- -	2 (33 %)	1 (17 %)	4 (67 %)
Ovar (n=6)	3 (50 %)	1 (17 %)	3 (50 %)	1 (17 %)	3 (50 %)
übrige (n=9)	4 (44 %)	2 (22 %)	4 (44 %)	2 (22 %)	7 (78 %)
unbekannt (n=57)	27 (47 %)	2 (3 %)	19 (33 %)	9 (16 %)	36 (63 %)
Summe (n=174)	83 (48 %)	11 (6 %)	74 (43 %)	34 (20 %)	105 (60 %)

Die Häufigkeit von Fasern und endophytischem Geflechtknochen ist besonders groß bei den Prostatakarcinomen (76 % der Fälle), am seltensten bei den Bronchialkarcinomen.

Endostale Fibrose wurde in 43 % aller Fälle beobachtet, Bereiche zellarmer sklerosierender Myelittis in 20 %. Eine direkte lokale Beziehung von Fasern zu Tumorzellen wurde nicht beobachtet.

Gliedert man die beschriebenen Faserstrukturen in ihrer Beziehung zu Geflechtknochen, Spongiosa, zellarmer Myelitis und Blutgefäßen auf nach dem histologischen Tumortyp in der Metastase, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 33 b:

	a) Fasern u. endoph. Gefl.	b) Fasern u. Gefl. i. Mark	c) Endost. Fibrose	d) zellarme Myelitis	e) Fibr. Blutgef.
Plattenep. karz. (n=2)	-	-	1 (50%)	-	2 (100 %)
Adenokarz. (n=75)	36 (48 %)	5 (7 %)	33 (44%)	10 (13%)	45 (60 %)
Solid. Karz. (n=58)	30 (52 %)	2 (3%)	22 (38%)	15 (26%)	35 (60 %)
Medull. Ka. (n=7)	3 (43 %)	2 (29 %)	3 (43%)	2 (29%)	4 (57 %)
Szirrh. Ka. (n=15)	10 (67 %)	1 (7%)	10 (67%)	4 (27%)	9 (60 %)
Kleinzell. (n=16)	3 (19 %)	-	4 (25%)	3 (19%)	9 (56 %)
Mal. Onkoz. (n=1)	1	1	1	-	1

Am häufigsten ist die Faserbildung in Endostnähe und in Anlehnung an endophytischen Geflechtknochen. Abgesehen von den kleinzelligen Karzinomen, bei denen Fasern generell seltener auftreten, ist eine deutliche Beziehung zum Karzinomtyp nicht zu erkennen. Fasern mit zentraler Lage im Markraum (Typ d, e) zeigen ebenfalls keine auffällige Korrelation zu den verschiedenen Tumorgeweben.

1.2.2.3. Arterielle Gefäße und Sinus im Bereich der Metastase

Gefäßzählung in Knochenmarksmetastasen

Bei 54 Präparaten, bei denen die Messung in ausreichender Felderzahl möglich war, wurden bei 250facher Vergrößerung Arteriolen, arterielle Kapillaren und Sinus gezählt; die erhaltenen Werte wurden auf 100 mm^2 reine Markfläche umgerechnet.

Als Normalwerte wurden die von Demmler (35a) angegebenen Zahlen verwendet.

Für die einzelnen histologischen Tumortypen ergeben sich folgende Durchschnittswerte:

	Arteriolen	arterielle Kapillaren	Sinus
<u>Drüsenkarzinome</u> (n=20)	89	2565	3062
<u>Szirrhöse Karzinome</u> (n=5)	89	3062	3279
<u>Solide Karzinome</u> (n=21)	77	2475	2577
<u>Kleinzell.Karzinome</u> (n=8)	102	3777	3956
<u>Medulläre Karzinome</u> (n=4)	112	3334	2727

Als Durchschnittswerte für alle gezählten Fälle zusammen errechnen sich folgende Zahlen:

	Arteriolen	arterielle Kapillaren	Sinus
	91	3043	3120

Weiterhin wurden die Gefäße (Arteriolen, Kapillaren, Sinus) in der "zellarmen sklerosierenden Myelitis" gezählt, die gelegentlich in den Metastasenbezirken auftritt.

Es ergeben sich folgende Durchschnittswerte (n=5):

Arteriolen	Kapillaren	Sinus	(Gefäße/100 mm^2 reine M.fl.)
43	1403	1403	

Zum Vergleich die Normalwerte, die in Myelotomieschnitten gesunder Probanden gezählt wurden (35a) :

Arterien	Arteriolen	Kapillaren	Sinus	(pro 100 mm^2 reine m.)
6	29	312	2787	

Schwankungsbreiten der Werte

<u>Drüsenkarzinome:</u>	A	63	-	127
	K	2296	-	3062
	S	2871	-	3572
<u>Szirrhöse Karz.:</u>	A	63	-	127
	K	2680	-	3509
	S	2743	-	4274
<u>Solide Karzinome:</u>	A	63	-	127
	K	2233	-	2871
	S	2105	-	2935
<u>Kleinzell. Karz.:</u>	A	63	-	127
	K	3509	-	3956
	S	3318	-	4466
<u>Medull. Karzinome:</u>	A	63	-	127
	K	2616	-	3955
	S	2361	-	3062
<u>Zellarme Myelitis:</u>	A	0	-	63
	K	1340	-	1531
	S	1021	-	1595

Venöse Sinus im Bereich der Metastase

Sehr häufig (in 90 % der Fälle) wiesen die venösen Sinus pathologische Veränderungen auf: eine Wandsklerose, eine Wandläsion oder eine Ektasie, meist in der Kombination von Wandsklerose und ektatischer Erweiterung. In der Hälfte der Fälle konnten Tumorzellen einzeln oder als Zellverband in den Sinuslumina nachgewiesen werden; dabei waren vor allem die endostalen Sinus betroffen.

Ein Vergleich des Befalls der Sinus mit Tumorzellen bei den einzelnen histologischen Karzinomtypen und den Primärtumoren erfolgt in den Kapiteln 1.3.2. bzw, 1.3.3.

Auf die schwierige Unterscheidung von "normalen" und morphologisch abnormen "Tumorkapillaren" wurde in dieser Studie verzichtet. Die Zuordnung abnormer Kapillaren erfolgte auf Grund der Ähnlichkeit zu den typischen arteriellen und venösen Kapillaren.

Unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten in den
Gefäßen des Knochenmarks

Die Strömungsgeschwindigkeit in den venösen Sinus läßt sich aus den Normalwerten der Knochenmarksgefäße (35) und den von Branemark (22) angegebenen Geschwindigkeiten in den Arteriolen und Kapillaren errechnen:

Tabelle 34:

	Arteriolen	Kapillaren	Sinus
Anzahl ₂ der Gefäße pro 100 mm ² reine Markfläche	29	312	2787
Durchmesser (μ)	28	14	5 - 1000
Gesamtquerschnitt μ ² /100 mm ² reine Mark- fläche	17847	48000	6 Mio.
Strömungsvolumen	ca. 0,025 mm ³ /sec.		
errechnete durchschnittl. Strömungsgeschwindigkeit mm/sec.	1,5	0,5	0,004

In der Tabelle handelt es sich um errechnete durchschnittliche Werte; auf die unterschiedlichen Strömungsverhältnisse in Sinus zwischen Stase und raschem Fluß bei Kurzschlüssen muß hingewiesen werden.

1.2.3. Die Knochenreaktion im Bereich der Metastase

1.2.3.1. Die Tumordinvasion hatte in den meisten Fällen eine tiefgreifende Umwandlung der Knochenarchitektur zur Folge. Trotz einer großen Vielfalt individueller Unterschiede konnten doch gewisse Regelmäßigkeiten der histologischen Bilder festgestellt werden. Sie finden ihren Ausdruck in dem folgenden Versuch einer Typisierung der Knochenstruktur bei Karzinommetastasen. Es werden vier Typen beschrieben, die durch ihr jeweils andersartiges osteoblastisches und osteoklastisches Verhalten und eine unterschiedliche Struktur charakterisiert sind.

Typ I (Normaltyp)

Die Spongiosa ist regelrecht aufgebaut; es fällt lediglich eine leichte Verplumpung der Bälkchen auf. Obwohl der gesamte Markraum von Karzinomgewebe infiltriert ist, scheint der Knochen davon unberührt zu sein (Abb.7a).

Typ II (Osteolyse-Typ)

Eine hochgradige, im gesamten Bereich der Metastase auftretende Osteolyse kennzeichnet die Fälle dieser Gruppe. Zahlreiche Howshipsche Lakunen und eine gesteigerte Osteoklasie beherrschen das Bild; Zeichen von Knochenaufbau finden sich nirgends (Abb.7b).

Typ III (Mischtyp)

Dieser Typ ist charakterisiert durch große osteolytische Bereiche mit wenigen Knochenresten und durch eine verstärkte osteoblastische Reaktion mit Geflechtknochenneubildung in anderen Gegenden des Schnittbilds. Die Osteolysezonen sind besonders dicht durch Tumorzellen infiltriert (Abb.7c).

Typ IV (Osteosklerose-Typ)

Allen Fällen dieses Typs ist ein Überwiegen osteoblastischer Umbauzeichen gemeinsam. Es lassen sich drei Untergruppen unterscheiden:

Die Untergruppe IVa (Spongiosklerose-Typ) zeichnet sich durch eine hochgradige Vermehrung regelrecht mineralisierter lamellärer Spongiosa aus. In den verbreiterten Knochenbälkchen treten Kittlinien auf, die unterschiedlich angefärbte Bereiche voneinander trennen (Abb.7d).

Bei den Fällen der Untergruppe IVb (Geflechtknochen-sklerose) ist der Markraum stark eingeengt durch geflechtartigen Knochen; dazwischen liegen rarefizierte schmale Spongiosabälkchen, an die der Geflechtknochen endophytisch angelagert ist; dieser bildet daneben eigene Strukturen im Markraum. Der osteoblastische Anbau durch Osteoblasten ist gesteigert, es findet sich an vielen Stellen Osteoid. Im unregelmäßig mineralisierten Geflecht-knochen liegen große runde Zellen mit stark basophilem Kern (Abb.7e).

Bei der Untergruppe IVc (Fibrosklerose-Typ) fallen große, ödematös verquollene Faserflächen auf; meist an deren Rand treten geflechtknochenähnliche Strukturen auf, die vereinzelt von kubischen, an Osteoblasten erinnernde Zellen gesäumt werden (Abb.7f).

Abb.7

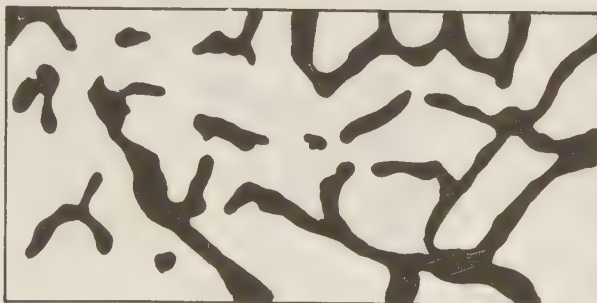
(n=138)

I Normaltyp

Umbau o'bl.(↑)

o'kl.(↑)

7 %



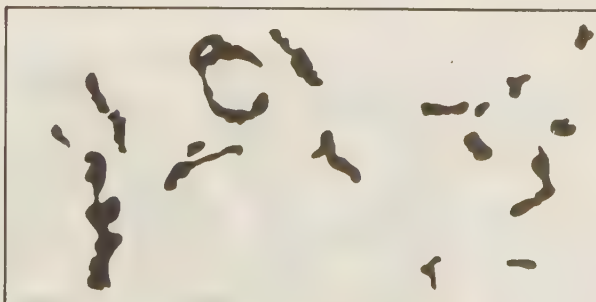
7a

II Osteolyse-Typ

Umbau o'bl.↓

o'kl.↑↑

18 %



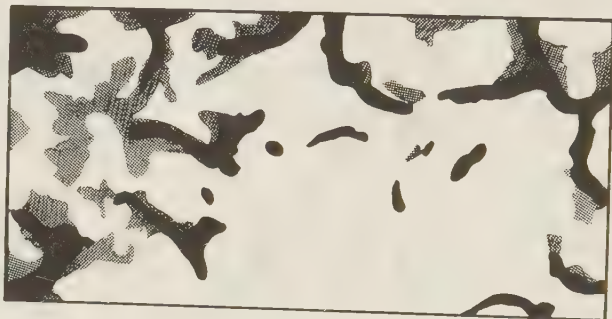
7b

III Mischtyp

Umbau o'bl. ↑

o'kl. ↑

38 %



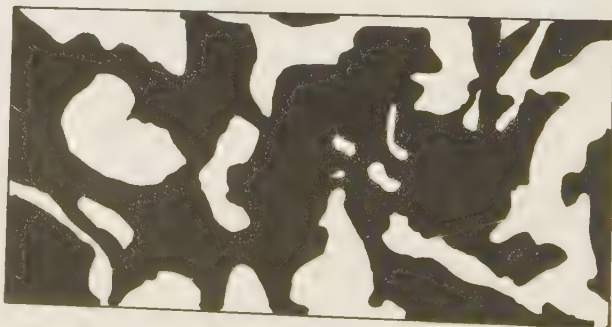
7c

IVa Spongiosklerose

Umbau o'bl. ↑

o'kl. ↓

10 %



7d

IVb Geflechtknochen-
sklerose

Umbau o'bl. ↑↑

o'kl. ↓

25 %



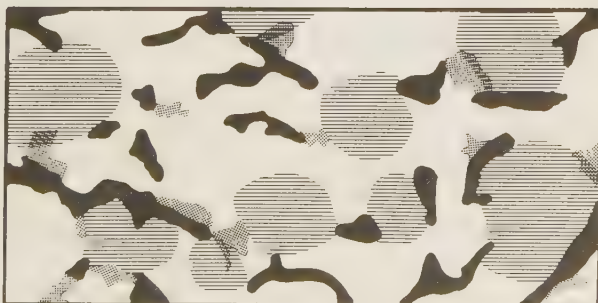
7e

IVc Fibrosklerose

Umbau o'bl. ↑

o'kl. (↑)

2 %



7f

1.2.3.2. Morphometrische Daten der einzelnen Strukturtypen

Im folgenden werden die morphometrischen Daten der nach qualitativen histologischen Merkmalen eingeteilten Knochenstrukturtypen einander gegenübergestellt.

Tabelle 35:

	Typ I (n=5)	Typ II (n=6)	Typ III (n=29)	Typ IVa (n=8)	Typ IVb (n=18)	Typ IVc (n=2)	Normal- (n=48)
Lamellärer Knochen (Vol-%)	27 (23-34)	19 (13-21)	19,4 (1-41)	57 (38-76)	24,4 (3-54)	26 (20-32)	25 (16-31)
Geflecht-knochen (Vol-%)	0	0	7,3 (1-23)	0	23,5 (10-43)	3,5 (2 - 5)	0
Osteoid (Vol-%)	2,6 (1-4)	0	7 (1-15)	3,3 (1 - 6)	4,9 (2-10)	1,5 (0 - 3)	1,3 (0 - 7)
Fasern (Vol-%)	9,2 (3-18)	11,3 (4-38)	22,7 (3-52)	12,5 (4-20)	14,8 (0-44)	42,5 (37-48)	0
Karzinom-gewebe (Vol-%)	35,6 (2-59)	42,6 (3-68)	30,8 (6-68)	13 (7-30)	18,2 (1-44)	15 (6-24)	0

Kriterien für die Bestimmung der Volumen-%-Anteile waren

- ausreichende Größe der Metastase (mindestens 10 Meßfelder);
- keine tangential gebohrten Biopsien;
- gute Präparatqualität.

Es werden jeweils Mittelwert und Schwankungsbreite angegeben.

Trotz großer Schwankungsbreiten der ermittelten Volumenanteile lassen sich die Knochenstrukturtypen auch quantitativ unterscheiden.

Die hochgradige Osteosklerose des Typs IVa findet ihren Ausdruck in einem mittleren Volumenanteil des lamellären Knochens von 57 %, die Geflechtknochensklerose bei Typ IVb in einem Mittelwert des Geflechtknochenanteils von 23,5 Vol-%. Der niedrige Knochenwert von 19 Vol-% und der fehlende Osteoid- und Geflechtknochenanteil spiegeln die ausschließliche Osteolyse in Typ II wider. Hier findet sich auch der höchste Mittelwert im Volumenanteil des Karzinomgewebes.

1.2.3.3. Knochenstruktur und klinische Daten

Die Daten der klinischen Laboruntersuchung für die einzelnen Knochenstrukturtypen sind in der folgenden Tabelle 36 zusammengefaßt.

Es werden jeweils Mittelwert und Schwankungsbreite angegeben.

Tabelle 36:

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IVa	Typ IVb	Typ IVc
Hämoglobin g-%	11,9 7,7-14,8	10,5 5,5-16,5	10,3 6,0-15,1	10,8 7,3-14,5	10,7 6,4-14,7	12,5 12-13
Erythrozyten Mio./mm ³	4,0 2,4-5,4	3,17 1,7-4,8	3,42 1,8-5,1	3,55 2,8-5,0	3,7 2,4-5,2	3,9 3,8-4,0
Leukozyten pro mm ³	7000 3000- 10000	6900 1000- 16000	7400 2000- 28000	4000 1000- 8000	6500 2000- 14000	6000
Thrombozyten · 10 ³ /mm ³	143 40-205	95 3-210	162 10-600	156 12-344	182 16-520	293
Gesamteiweiß g-%	6,3 5,2-7,3	7,0 5,0-8,1	6,5 5,0-8,3	6,7 6,1-7,5	6,8 5,7-7,6	6,3

Fortsetzung Tabelle 36:

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IVa	Typ IVb	Typ IVc
Albumin rel-%	53,7 51-64	52 37-68	50,5 30-70	55 45-59	53,3 40-69	47
α_1 rel-%	6,7 4-9	6,2 4-15	6,9 3-12	5 3-8	6,3 2-12	4
α_2 rel-%	14,6 12-21	12,3 9-23	13,8 6-22	12 7-19	13,6 6-20	10
beta rel-%	10,4 7-13	12,5 5-25	12,1 6-19	11 7-13	12,4 7-17	10
gamma rel-%	16,3 9-20	16,4 4-30	16,7 10-28	17 8-26	14,8 11-24	25
Alkal. Phosphatase mU/ml	184 112-337	295 30-1000	457 95-2900	192 50-600	502 55-2155	300
Kalzium im Serum mval/l	4,6 4,1-5,0	4,8 3,6-7,6	4,9 3,6-8,4	4,7 3,1-6,1	4,5 3,5-4,9	4,5

Geringe Unterschiede ergeben sich bei den Werten für Blutbild und Elektrophorese.

Bei der alkalischen Phosphatase zeigt sich bei Typ I (Normaltyp) ein im oberen Normbereich (normal bis 190 mU/ml; Rick 1974) liegender Mittelwert. Stark erhöhte Mittelwerte finden sich bei Typ III (Mischtyp) und Typ IVb (Geflecht-knochensklerose). Unterschiede bei den Serum-Kalziumwerten lassen sich nicht feststellen.

Knochenstruktur und zytostatische Therapie

Stellt man für die einzelnen Knochenstrukturtypen die Fälle mit und ohne zytostatische Therapie einander gegenüber, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 37:

Typ	Zytostatische Therapie		Summe
	ja	nein	
I	0	10 (100%)	10 (100%)
II	2 (8%)	22 (92%)	24 (100%)
III	7 (13%)	46 (87%)	53 (100%)
IVa	9 (64%)	5 (36%)	14 (100%)
IVb	8 (26%)	23 (74%)	31 (100%)
IVc	0	2 (100%)	2 (100%)
Summe	26	108	134

Es fällt der hohe Anteil therapierter Fälle bei Typ IVa auf; während bei Typ I in keinem Fall eine zytostatische Therapie erfolgt war.

1.2.3.4. Knochenstruktur und Karzinomtyp

Die folgende Aufstellung zeigt die Verteilung der histologischen Karzinomtypen auf die Knochenstrukturtypen.

Tabelle 38:

Anteil der Metastasentypen an den verschiedenen Knochen-
umbauformen

Typ I: 4 kleinzellige Karzinome
 1 Adenokarzinom
 5 solide Karzinome

Typ II: 1 kleinzelliges Karzinom
 8 Adenokarzinome
 10 solide Karzinome
 2 szirrhöse Karzinome
 1 medulläres Karzinom
 1 Plattenepithelkarzinom
 1 Malignes Melanom
 1 Malignes Onkozytom

Typ III: 2 kleinzellige Karzinome
 24 Adenokarzinome
 21 solide Karzinome
 5 szirrhöse Karzinome
 1 medulläres Karzinom

Typ IVa: 3 kleinzellige Karzinome
 5 Adenokarzinome
 4 solide Karzinome
 2 szirrhöse Karzinome

Typ IVb: 1 kleinzelliges Karzinom
 15 Adenokarzinome
 13 solide Karzinome
 3 szirrhöse Karzinome
 2 medulläre Karzinome

Typ IVc: 2 szirrhöse Karzinome

Die Adenokarzinome finden sich am häufigsten in Struktur-
typ III, dann folgen IVb und IVa.

Die soliden Karzinome herrschen vor in Typ I und III;
auch in IVb, IVa und II sind sie mit großen Anteilen
vertreten.

Die kleinzelligen Karzinome haben ihren höchsten Anteil
in Typ I; weniger häufig trifft man sie in IVa, selten
nur in den übrigen Gruppen.

In Gruppe IVc sind definitionsgemäß nur szirrhöse Karzi-
nome zu finden.

1.2.3.5. Knochenstruktur und Primärtumor

Wie die folgende Aufstellung (Tabelle 39) und insbesondere die Säulendiagramme in Bild 8 zeigen, herrschen bei den Mammakarzinomen Typ III (Mischtyp) und bei den Prostatakarzinomen Typ IVb (Geflechtknochensklerose) vor. Die Bronchialkarzinome verteilen sich auf Typ I, II, III und IVa, während das Bild des Typ IVb in keinem Fall beobachtet wurde.

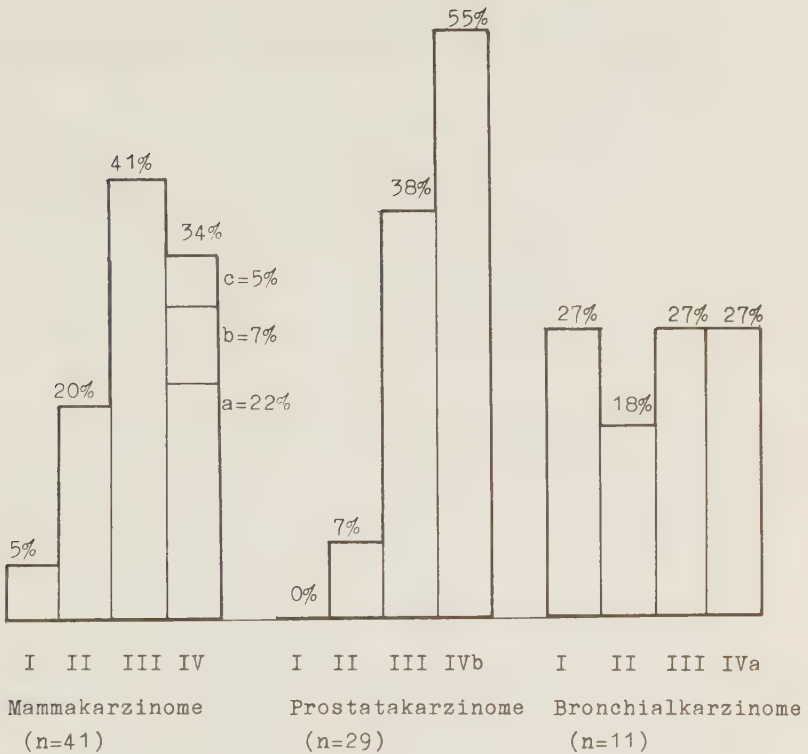
Tabelle 39:

In den einzelnen Knochenstrukturtypen finden sich folgende Primärtumoren:

<u>Typ I:</u>	3 Bronchialkarzinome 2 Mammakarzinome 5 unbekannte Primärtumoren
<u>Typ II:</u>	8 Mammakarzinome 2 Bronchialkarzinome 2 Prostatakarzinome 7 verschiedene Primärtumoren (Ovarial-, Pankreas-, Nebennierenrinden-, Harnblasen-, Kolonkarzinom, Malignes Melanom, Malignes Onkozytom) 6 unbekannte Primärtumoren
<u>Typ III:</u>	17 Mammakarzinome 11 Prostatakarzinome 3 Bronchialkarzinome 2 Magenkarzinome 2 Ovarialkarzinome 2 Nierenkarzinome 16 unbekannte Primärtumoren
<u>Typ IVa:</u>	9 Mammakarzinome 3 Bronchialkarzinome 1 Ovarialkarzinom 1 unbekannter Primärtumor
<u>Typ IVb:</u>	16 Prostatakarzinome 3 Mammakarzinome 2 Magenkarzinome 13 unbekannte Primärtumoren
<u>Typ IVc:</u>	2 Mammakarzinome

Abbildung 8:

Knochenstruktur bei Mamma-, Prostata- und Bronchial-
karzinomen



1.2.3.6. Knochenstruktur und Röntgenbefund

In den folgenden beiden Tabellen 40a und b werden die Röntgenbefunde im Myelotomiebereich und die Röntgenbefunde im übrigen Stammskelett den histologischen Knochenstrukturtypen gegenübergestellt.

Röntgenbefund im Myelotomiebereich und Knochenstrukturtyp

Tabelle 40a:

	unauffällig	Osteo- sklerose	Osteolyse	Osteolyse- Osteosklerose
I	2		1	
II	6	3	9	
III	12	9	18	5
IVa	2	8	1	
IVb	3	23	1	2
IVc			1	
	25	43	31	7 (n=106)

Im allgemeinen besteht eine gute Korrelation zwischen dem histologischen Bild und dem beschriebenen Röntgenbefund. Es fallen jedoch die relativ großen Zahlen unauffälliger Befunde, besonders bei Typ III (Mischtyp) auf. Der Befund einer Osteolyse bei Typ IVb könnte durch die auf dem Schnittbild nachweisbare mangelhafte Mineralisierung der Geflechtknochenstrukturen und eine dadurch bedingte Strahlendurchlässigkeit zu erklären sein.

Tabelle 40b:

Röntgenbefund am übrigen Stammskelett und Knochenstrukturtyp

	unauffällig	Osteo- sklerose	Osteo- lyse	Osteolyse- Osteosklerose
I	2	1	3	
II	4	5	13	
III	9	11	23	1
IVa	1	6	5	
IVb	4	24	2	
IVc			1	
	20	47	47	1 (n=115)

Wie die Tabelle zeigt, korrelieren im allgemeinen auch die röntgenologisch diagnostizierten Metastasen im übrigen Stammskelett gut mit den histologischen Knochenbildern.

Es finden sich jedoch auch verschiedenartige röntgenologische Metastasentypen bei einem Patienten.

1.2.3.7. Knochenstruktur und Dauer der Erkrankung

Die Angaben zur Dauer der Karzinomerkrankung (Primärtumor bekannt seit weniger als einem Jahr; Primärtumor bekannt seit mehr als einem Jahr) werden mit den Knochenstrukturtypen in Beziehung gesetzt. (Angaben verfügbar in 84 Fällen)

Tabelle 41:

	Primärtumor bekannt seit		
	1 Jahr	1 Jahr	
I	4 (20%)	1 (20%)	(n=5)
II	9 (75%)	3 (25%)	(n=12)
III	25 (69%)	11 (31%)	(n=36)
IV	13 (58%)	13 (42%)	(n=31)

χ^2 -Test: $\chi^2 = 1,96$ Freiheitsgrade (FG): 3

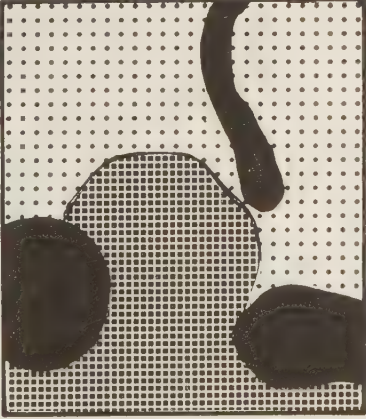
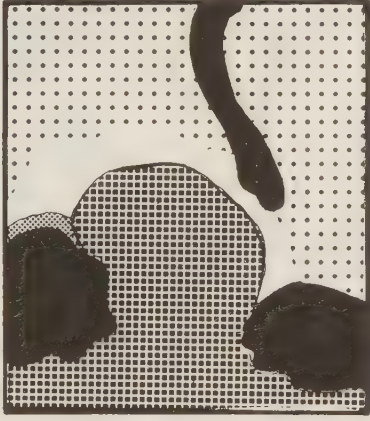
Die Fälle des Typs I (Normaltyp) haben überwiegend eine kurze Anamnese. Der Anteil der Fälle mit einer länger als ein Jahr bekannten Karzinomkrankheit ist beim Typ IV (Osteosklerosetyp) am höchsten.

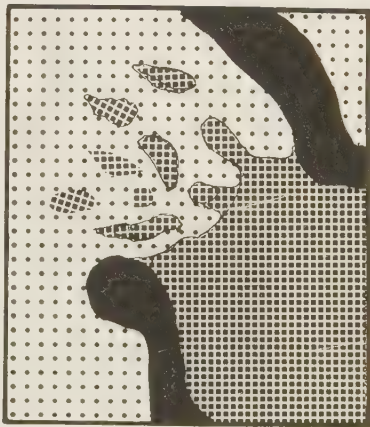
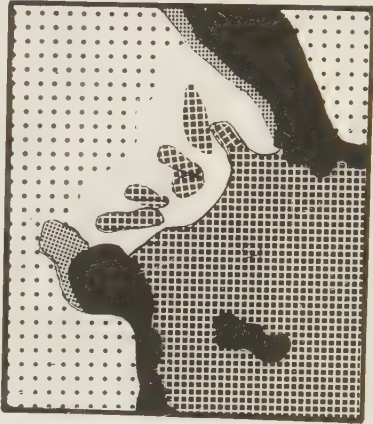
1.2.4. Die Histologie der Tumorrandzone

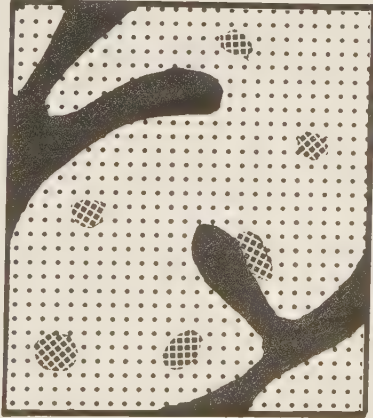
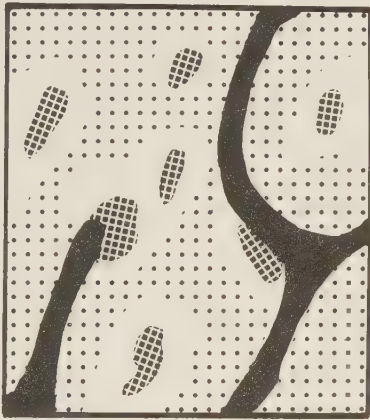
1.2.4.1. Formen der Ausbreitung der Metastase im Knochenmark

Bei der Ausbreitung der Geschwulst im Markraum können unterschiedliche Formen unterschieden werden (Abb.9):

- (1) Der Tumor wächst mit breiter Front gegen das Markparenchym vor ("wallartig"); dabei ist in einem Teil der Fälle
 - (a) keine oder nur eine geringe Randreaktion zwischen Tumor und Markgewebe erkennbar (bei 12 Fällen oder 17%),
 - (b) eine deutliche Randreaktion ausgebildet (bei 13 Fällen oder 19%),
- (2) Der Tumor wächst fingerartig infiltrierend ins Markgewebe ein ("krebsartig"); auch hier gibt es Fälle
 - (a) mit gering ausgeprägter Randreaktion (25 Fälle oder 36%), und
 - (b) Fälle, bei denen zwischen Metastase und Markparenchym eine deutliche Randreaktion besteht (15 Fälle oder 22%).
- (3) Bei einigen Fällen liegen mehrere kleine Tumorzellgruppen inmitten des Markparenchyms verstreut ("disseminiert"); dabei werden
 - (a) Fälle ohne ausgeprägte Reaktion um die Tumorherde (2 Fälle oder 3%), und
 - (b) Fälle mit erkennbaren Reaktionszonen um die Zellnester beobachtet (2 Fälle oder 3%).

	ohne Randreaktion	mit Randreaktion
wallartig		
	17% Knochenumbau Ø 100 % ↑ -	19% Knochenumbau Ø 15 % ↑ 85 %

	ohne Randreaktion	mit Randreaktion	
krebsartig			
	36 % Knochenumbau Ø 88 % ↑ 12 %	22 % Knochenumbau Ø 13 % ↑ 87 %	

	ohne Randreaktion	mit Randreaktion
disseminiert		
	3 % Knochenumbau Ø	3 % Knochenumbau (↑)

1.2.4.2. Histologische Merkmale der Tumorrandzone

Die geweblichen Veränderungen am Übergang vom Infiltrat zum Markgewebe sind charakterisiert durch ein entzündliches Ödem, Fasern und Entzündungszellen in wechselnder Zusammensetzung und Intensität.

In 43 % der Fälle war die Randreaktion deutlich ausgeprägt, so daß sie bereits in der Übersichtsvergrößerung als morphologische Demarkationszone zwischen Fremd- und Markgewebe auffiel.

Ödem	↑↑ 38 %
	↑ 41 %

Fasern	↑↑ 26 %
	↑ 61 %

Neutrophile Granulozyten	↑↑ 10 %
	↑ 68 %

Eosinophile Granulozyten	↑↑ 19 %
	↑ 29 %

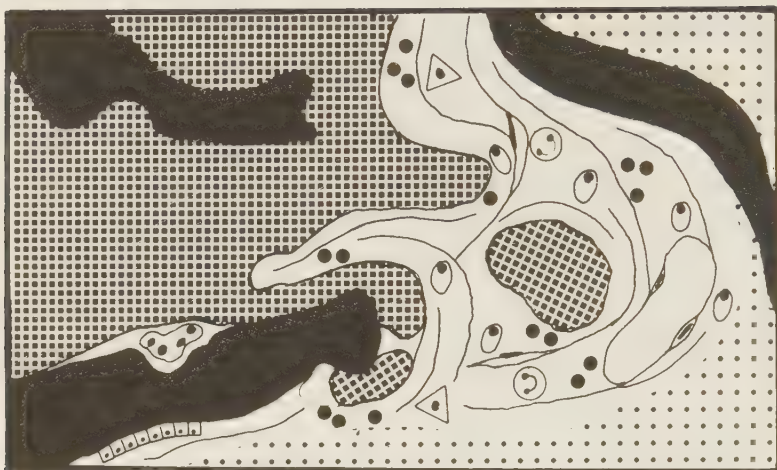
Lymphozyten	↑↑ 3 %
	↑ 59 %

Plasmazellen	↑↑ 36 %
	↑ 54 %

Gewebsmast- zellen	↑↑ 15 %
	↑ 36 %

Im folgenden werden die Parameter der Tumorrandzone bei Zytostatika-therapierten und unbehandelten Fällen einander gegenübergestellt.

	therapiert (n=17)	nicht therapiert (n=52)
Ödem	↑↑ 24 % ↑ 41 %	42 % 40 %
Neutrophile Granulozyten	↑↑ 12 % ↑ 71 %	10 % 67 %
Eosinophile Granulozyten	↑↑ 24 % ↑ 24 %	17 % 31 %
Lymphozyten	↑↑ - ↑ 82 %	4 % 52 %
Plasmazellen	↑↑ 29 % ↑ 65 %	38 % 50 %
Gewebsmast- zellen	↑↑ 12 % ↑ 47 %	15 % 33 %



b.10 Schematische Darstellung der Tumorrandzone



Lymphozyten



Plasmazellen



Gewebsmastzellen



Neutrophile oder
eosinophile Granu-
lozyten



Karzinomgewebe



Knochengewebe



Sinus



Kapillare



Osteoklast



Osteoblasten



Markparenchym

1.2.4.3. Ausbreitungsformen und histologischer Typ der Metastase

Die folgende Aufstellung (Tabelle 42) zeigt die Verteilung der histologischen Karzinomtypen in der Metastase auf die einzelnen Ausbreitungsformen.

Tabelle 42:

(1a) Wallartige Ausbreitung ohne Randreaktion

- 3 Adenokarzinome
- 4 Solide Karzinome
- 2 Szirrhöse Karzinome
- 3 Kleinzellige Karzinome

(1b) Wallartige Ausbreitung mit Randreaktion

- 4 Adenokarzinome
- 4 Solide Karzinome
- 2 Szirrhöse Karzinome
- 1 Medulläres Karzinom
- 2 Kleinzellige Karzinome

(2a) Krebsartige Ausbreitung ohne Randreaktion

- 9 Adenokarzinome
- 13 Solide Karzinome
- 3 Kleinzellige Karzinome

(2b) Krebsartige Ausbreitung mit Randreaktion

- 11 Adenokarzinome
- 4 Solide Karzinome

(3a) Disseminierte Ausbreitung ohne Randreaktion

- 2 Adenokarzinome

(3b) Disseminierte Ausbreitung mit Randreaktion

- 1 Adenokarzinom
 - 1 Solides Karzinom
-

Faßt man alle Fälle mit und alle Fälle ohne Randreaktion zusammen, erhält man folgende Gegenüberstellung:

Tabelle 43:

	Fälle mit Randreaktion	Fälle ohne Randreaktion
Adenokarzinome	16	14
Solide, medulläre und szirrhöse Karzinome	12	19
Kleinzellige Karzinome	2	6
Summe	30	39

$$\chi^2 = 2,63 \quad \text{FG } 2$$

Unter den Adenokarzinomen ist die Randreaktion am häufigsten; unter den kleinzelligen Karzinomen findet man mehr Fälle ohne Randreaktion.

1.2.4.4. Ausbreitungsformen und Primärtumoren

Die Primärtumoren verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Formen der Ausbreitung im Knochenmark:

Tabelle 44:

(1a) Wallartige Ausbreitung ohne Randreaktion

- 3 Mammakarzinome
- 3 Bronchialkarzinome
- 1 Magenkarzinom
- 2 Ovarialkarzinome
- 2 unbekannte Primärtumoren

(1b) Wallartige Ausbreitung mit Randreaktion

- 3 Mammakarzinome
- 2 Bronchialkarzinome
- 2 Prostatakarzinome
- 1 Ovarialkarzinom
- 1 Malignes Onkozytom
- 4 unbekannte Primärtumoren

- (2a) Krebsartige Ausbreitung ohne Randreaktion
 - 9 Mammakarzinome
 - 6 Bronchialkarzinome
 - 2 Prostatakarzinome
 - 1 Ovarialkarzinom
 - 1 Schilddrüsenkarzinom
 - 1 Malignes Melanom
 - 5 unbekannte Primärtumoren
- (2b) Krebsartige Ausbreitung mit Randreaktion
 - 7 Mammakarzinome
 - 2 Prostatakarzinome
 - 6 unbekannte Primärtumoren
- (3a) Disseminierte Ausbreitung ohne Randreaktion
 - 1 Mammakarzinom
 - 1 Magenkarzinom
- (3b) Disseminierte Ausbreitung mit Randreaktion
 - 1 Magenkarzinom
 - 1 unbekannter Primärtumor

Die Metastasen der Mammakarzinome treten bevorzugt in den Formen 2b und 2a auf; hier ist ihr Anteil mit 47 % bzw. 36 % weitaus höher als in 1a (mit 25 %) oder 1b (mit 23 %).

Die Prostatakarzinome haben ihren größten Anteil in den Gruppen 1b (mit 15 %) und 2b (mit 13 %), während die Bronchialkarzinome ihre höchsten Prozentsätze in den Formen ohne Randreaktion besitzen (in 1a mit 25 % und in 2a mit 24 %).

1.2.4.5. Der Knochenumbau in der Metastasen-Randzone

Beurteilt man den Knochenumbau im unmittelbaren Bereich der Randzone, so fällt auf, daß in den Fällen ohne ausgeprägte Randreaktion auch der Knochen meist keine Zeichen gesteigerten Umbaus zeigte. Dagegen war der Umbau des Knochens in Bereichen mit deutlicher Randreaktion meist erhöht.

Tabelle 45a:

Knochenumbau	Wallartige Ausbreitung	
	ohne	mit Randreaktion
Ø	12	2
↑	0	11
	12	13 (n=25)

Vergleich des Knochenumbaus zwischen beiden Formen:

$$\chi^2 = 18,11; \text{FG } 1$$

Tabelle 45b:

Knochenumbau	Krebsartige Ausbreitung	
	ohne	mit Randreaktion
Ø	22	2
↑	3	13
	25	15 (n=40)

Vergleich des Knochenumbaus zwischen beiden Formen:

$$\chi^2 = 21,76; \text{FG } 1$$

1.2.4.6. Randreaktion und Dauer der Erkrankung

Die Fälle mit und ohne Randreaktion wurden eingeteilt in solche, bei denen der Primärtumor zur Zeit der Myelotomie weniger als ein Jahr bekannt war, und solche, bei denen der Primärtumor länger als ein Jahr diagnostiziert war.

Tabelle 46:

	Fälle mit Randreaktion	Fälle ohne Randreaktion
Primärtumor bekannt seit <1 J.	58 %	73 %
" " " >1 J.	42 %	27 %

(Angaben bekannt in 59 Fällen)

$$\chi^2 = 1,48; \text{ FG } 1$$

Bei der überwiegenden Zahl der Fälle ohne Randreaktion ist die Erkrankung weniger als ein Jahr bekannt.

1.2.4.7. Randreaktion und tumorspezifische Therapie

Um einen möglichen Einfluß einer tumorspezifischen zytostatischen Therapie auf die Randreaktion zu untersuchen, wurden die Fälle mit und ohne Randreaktion in Bezug auf eine durchgeführte Therapie einander gegenübergestellt. Es fällt auf, daß ~~von~~ den Fällen mit Randreaktion wesentlich ~~weniger~~therapiert waren als ~~von~~ denen ohne Reaktionszone. Die Verteilung zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 47:

	Fälle mit Randreaktion	Fälle ohne Randreaktion
Tumorspezifische ja	27 %	44 %
Therapie nein	73 %	56 %

(n=69)

$$\chi^2 = 2,13; \text{ FG } 1$$

1.2.4.8. Vergleich der Tumorrandreaktion mit dem Metastasenverteilungsmuster

Die Fälle mit und ohne Randreaktion wurden mit den Angaben über weitere Metastasen im Körper verglichen. Es wurde unterschieden zwischen ossärer Metastasierung außerhalb des Myelotomiebereichs (jeweils aufgeteilt in uni- und multilokuläre Metastasierung) und extraossären Metastasen in anderen Organen.

Ossäre Metastasen (außerhalb des Myelotomiebereichs)

Tabelle 48a:

	Fälle mit Randreaktion	Fälle ohne Randreaktion
kein Metastasennachweis	39 %	12 %
unilokuläre Metastase	18 %	21 %
multilokuläre Metastasen	43 %	67 %
	100 %	100 %

(Angaben bekannt in 61
Fällen)

$$\chi^2 = 6,1; \text{ FG } 2$$

Es fällt auf, daß bei den Fällen mit Randreaktion wesentlich häufiger kein weiterer Metastasennachweis bekannt war als bei denen ohne Randreaktion. Diese wiesen öfter ossäre Metastasen an mehreren Stellen im Skelettsystem auf.

Extraossäre Metastasen

Tabelle 48b:

	Fälle mit Randreaktion	Fälle ohne Randreaktion
keine Metastasen nachgewiesen	86 %	32 %
Metastasen nachgewiesen	14 %	68 %
	100%	100 %

(Angaben bekannt in 50
Fällen)

$$\chi^2 = 14,65; \text{ FG } 1$$

Bei den Fällen mit Randreaktion waren in 86% keine weiteren Metastasen in anderen Organen bekannt, bei denen ohne Randreaktion nur in 32 %.

1.3. Vergleich bestimmter Gruppenmerkmale

1.3.1. Merkmale der Fälle mit definitiv unbekanntem Primärtumor

Wir haben eine Gruppe von 35 Patienten zusammengefaßt, bei denen trotz eingehender klinischer Untersuchung der Primärtumor unbekannt blieb; in einigen dieser Fälle konnte der Ursprung der bekannten Metastasierung auch bei der Obduktion nicht gefunden werden.

Von diesen 35 Patienten war zum Zeitpunkt der Myelotomie

- in 2 Fällen die Metastasierung eines unbekannten Primärtumors bereits gesichert;
- in 19 Fällen eine klinische Verdachtsdiagnose auf Metastasierung bei okkultem Primärherd ausgesprochen worden;
- in 14 Fällen die Diagnose einer Metastase und eines Karzinomleidens vor der Beckenkammbiopsie nicht bekannt (histologische Erstdiagnose).

1.3.1.1. Röntgenbefunde

Der Röntgenbefund des Stammskeletts zum Zeitpunkt der Myelotomie war in 11 Fällen (31 %) unauffällig oder zeigte unspezifische, z.B. degenerative Veränderungen. Elfmal (31 %) wurden sklerotische Veränderungen und 13mal (37 %) osteolytische Läsionen angegeben.

Der Röntgenbefund im Myelotomiebereich war unauffällig in 5 Fällen (14 %); eine Osteosklerose trat auf in 10 Fällen (28 %), eine Osteolyse in 13 Fällen (37 %). Siebenmal war ein spezieller Befund an dieser Stelle nicht bekannt.

1.3.1.2. Blutbild und klinisch-chemische Daten

Im folgenden wird eine Übersicht über die uns bekannten Angaben zu Blutbild und klinisch-chemischer Laboruntersuchung gegeben.

BKS:

normal	0
1-h-Wert	10-50 mm: 50 %
"	50-100 mm: 37 %
"	> 100 mm: 13 %
	(n=30)

Hämoglobin:

<8g/100ml:	12 %
8-12 bzw.14:	64 %
>12 bzw.14:	24 %
	(n=33)

Erythrozytenzahl:

<4,2 bzw.4,6 Mio./mm ³ :	81 %
normal:	19 %
	(n=32)

Differentialblutbild:

normal:	59 %
pathol.Verschiebung:	31 %
Normoblasten:	10 %
	(n=29)

Leukozyten:

< 5000/mm ³ :	19 %
5-10 000:	62 %
10-15 000:	16 %
15-20 000:	3 %
	(n=32)

Thrombozyten:

< 30 000/mm ³ :	0
30-150 000 :	42 %
150-300 000:	54 %
>300 000:	4 %
	(n=24)

Gesamteiweiß:

< 6,8g/100ml:	50 %
6,8 - 8,5 :	50 %
	(n=28)

Elektrophorese:

	Mittelwert	Minimum	Maximum	(Rel-%)
Albumin:	54,5	32	68	
a ₁	5,9	2	12	
a ₂	12,6	7	21	
beta	11,7	8	20	
gamma	15,8	7	28	
	(n=29)			

Quick-Wert:

normal:	86 %
<70 % :	14 %
	(n=14)

Alkalische Phos-
phatase:

im Normbereich:	40 %
erhöht:	60 %
	(n=20)

SGPT:

im Normbereich:	82 %
erhöht:	18 %
	(n=28)

SGOT:

im Normbereich:	75 %
erhöht:	25 %
	(n=28)

LDH:

im Normbereich:	40 %
erhöht:	60 %
	(n=20)

Bei einem Vergleich zwischen den Fällen mit definitiv unbekanntem Primärtumor und den übrigen Fällen ergibt sich folgendes Bild:

	<u>Unbekannter Primärtumor</u>	<u>übrige Fälle</u>
<u>BKS:</u>		
normal:	-	6 %
l-h-Wert 10-50mm:	50 %	36 %
" 50-100 :	37 %	40 %
" >100 :	13 %	18 %
	(n=30)	(n=127)
<u>Hämoglobin:</u>		
<8g/100ml :	12 %	13 %
8-12 bzw. 14:	64 %	55 %
>12 bzw. 14:	24 %	32 %
	(n=33)	(n=135)
<u>Erythrozyten:</u>		
normal :	19 %	26 %
<4,2 bzw. 4,6:	81 %	74 %
	(n=32)	(n=124)

	Unbek. Primär- tumor	übrige Fälle
<u>Differentialblutbild:</u>		
normal:	59 %	51 %
pathol. Versch.:	31 %	40 %
Normoblasten:	10 % (n=29)	9 % (n=107)
<u>Leukozyten:</u>		
< 5000/mm ³ :	19 %	43 %
5-10 000 :	62 %	44 %
10-15 000 :	16 %	9 %
15-20 000 :	3 % (n=32)	4 % (n=131)
<u>Thrombozyten:</u>		
< 30 000/mm ³ :	-	13 %
30-150 000 :	42 %	39 %
150-300 000 :	54 %	43 %
> 300 000 :	4 % (n=24)	5 % (n=94)
<u>Gesamteiweiß:</u>		
< 6,8g/100ml :	50 %	56 %
6,8 - 8,5 :	50 %	43 %
> 8,5 :	- (n=28)	1 % (n=103)
<u>Alkalische Phosphatase:</u>		
im Normbereich:	40 %	53 %
erhöht:	60 % (n=20)	47 % (n=97)
<u>SGPT:</u>		
im Normbereich:	82 %	75 %
erhöht:	18 % (n=28)	25 % (n=107)
<u>SGOT:</u>		
im Normbereich:	75 %	62 %
erhöht:	25 % (n=28)	38 % (n=112)
<u>LDH:</u>		
im Normbereich:	40 %	45 %
erhöht:	60 % (n=20)	55 % (n=23)

Geringe Unterschiede ergeben sich für die Werte der PKS, für die Befunde beim Differentialblutbild und für Werte der LDH. Eine ausgeprägte Anämie tritt bei den beiden Gruppen gleich häufig auf, eine leichte Verminderung des

Hämoglobins etwas häufiger bei der Gruppe der unbekannten Primärtumoren.

Eine Leukopenie ist in der Gruppe der übrigen Fälle weit-
aus häufiger, ebenso eine schwere Thrombozytopenie.

Die alkalische Phosphatase ist bei den unbekannten Primär-
tumoren in einem größeren Prozentsatz erhöht als in der
Vergleichsgruppe.

1.3.1.3. Untersuchung histologischer Merkmale

Zehn Fälle aus dieser Gruppe weisen neben dem Tumorherd
noch Markparenchym auf; seine Beurteilung ergibt für die
einzelnen histologischen Merkmale folgendes Bild:

		↓	n	↑
<u>Erythropoese:</u>	Menge	1	7	2
	Reife	2	8	
<u>Granulopoese:</u>	Menge	1	5	4
	Reife	2	8	
<u>Megakaryopoese:</u>	Menge	1	1	8
	Reife	5	5	
<u>Eosinophile</u> <u>Granulozyten:</u>	Menge		3	7
<u>Arteriolen u.</u> <u>Kapillaren:</u>	Menge	1	8	1
<u>Sinussystem:</u>	Menge	1	6	3
<u>Plasmazellen:</u>	Menge		2	8
<u>Mastzellen:</u>	Menge		5	5
<u>Eisen:</u>	Menge	3	3	4
Veränderungen der Arteriolen und Kapillaren: normal				5
Arterioskler.				5
Veränderungen des Sinussystems: normal				4
Ektasie u. Sklerose				6
Verteilung der Plasmazellen: perikapillär				4
zusätzlich diffus				2
Verteilung der Mastzellen: gefäßbezogen				5
zusätzlich diffus				5

Bei der Beurteilung der Metastase ergibt sich für die untersuchten Parameter folgendes Bild:

Tumorhistologie:	Plattenepithelkarzinom	1
	Adenokarzinom	19
	Solides Karzinom	11
	Kleinzelliges Karzinom	4

PAS-Reaktion: positiv in 56 %, negativ in 44 %; (n=32)

Metastasenstroma:	↑	↑↑
Ödem	57 %	23 %
Granulozyten	17 %	
Eosinophile Granulozyten:	3 %	3 %
Lymphozyten	43 %	3 %
Plasmazellen	49 %	17 %
Mastzellen	43 %	20 %
Retikulumzellen	66 %	
Fasern	34 %	66 %
Fettzellen	32 %	11 %
(n=35)		

Randreaktion:

Lymphozyten	6	
Plasmazellen	7	2
Granulozyten	6	1
Eosinoph. Granulozyten	2	1
Mastzellen	2	2
Fasern	3	3
Ödem	5	4
(n=10)		

Bei einem Vergleich der Parameter des Metastasenstromas zwischen den Fällen mit definitiv unbekanntem Primärtumor und den übrigen Fällen ergibt sich folgendes Bild:

		Unbek. Primärtumor	übrige Fälle
Ödem	↑	57 %	49 %
	↑↑	23 %	18 %
Neutrophile Granulozyten	↑	17 %	17 %
	↑↑	-	1 %
Eosinophile Granulozyten	↑	3 %	6 %
	↑↑	3 %	3 %
Lymphozyten	↑	43 %	41 %
	↑↑	3 %	4 %
Plasmazellen	↑	49 %	40 %
	↑↑	17 %	20 %

		Unbek. Primärtumor	übrige Fälle
Gewebsmastzellen	↑	43 %	40 %
	↑↑	20 %	21 %
Retikulumzellen	↑	66 %	64 %
	↑↑	-	8 %
Fettzellen	↑	32 %	41 %
	↑↑	11 %	5 %
		(n=35)	(n=142)

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

1.3.2. Vergleich von Stromamerkmale bei verschiedenen histologischen Karzinomtypen

Es werden histologische Merkmale bei verschiedenen Karzinomtypen verglichen.

Die Gruppe "Differenzierte Karzinome" beinhaltet Adenokarzinome ohne und mit Verschleimung.

Die Gruppe "Solide Karzinome" umfaßt solide, medulläre und szirrhöse Karzinome.

Die Gruppe "Entdifferenzierte Karzinome" stellt die kleinzelligen Karzinome dar.

Metastasenstroma

		Differenzierte Karzinome (n=75)	Solide Karzinome (n=80)	Entdifferenzierte Karzinome (n=16)
Neutrophile Granulozyten	↑	21 %	18 %	-
	↑↑	-	1 %	-
Eosinophile Granulozyten	↑	7 %	4 %	12 %
	↑↑	1 %	5 %	-
Lymphozyten	↑	51 %	40 %	31 %
	↑↑	1 %	5 %	6 %
Plasmazellen	↑	43 %	43 %	44 %
	↑↑	25 %	16 %	6 %

Fortsetzung

	Differenzierte Karzinome (n=75)	Solide Karzinome (n=80)	Entdifferenzierte Karzinome (n=16)
Gewebsmastzellen	↑ 41 %	41 %	38 %
	↑↑ 24 %	20 %	12 %
Ödem	↑ 52 %	54 %	31 %
	↑↑ 19 %	22 %	6 %
Fasern	↑ 27 %	33 %	75 %
	↑↑ 72 %	64 %	25 %
Fibrozyten	↑ 83 %	74 %	56 %
	↑↑ 4 %	5 %	-
Fettzellen	↑ 31 %	47 %	37 %
	↑↑ 6 %	8 %	-

Randreaktion

	Differenzierte Karzinome (n=31)	Solide Karzinome (n=30)	Entdifferenzierte Karzinome (n=8)
Lymphozyten	Ø 36 %	34 %	63 %
	↑ 61 %	63 %	37 %
	↑↑ 3 %	3 %	-
Plasmazellen	Ø 3 %	17 %	13 %
	↑ 52 %	53 %	62 %
	↑↑ 45 %	30 %	25 %
Neutrophile Granulozyten	Ø 19 %	13 %	63 %
	↑ 68 %	77 %	37 %
	↑↑ 13 %	10 %	-
Eosinophile Granulozyten	Ø 55 %	50 %	50 %
	↑ 29 %	27 %	38 %
	↑↑ 16 %	23 %	12 %
Gewebsmast- zellen	Ø 55 %	50 %	25 %
	↑ 26 %	40 %	63 %
	↑↑ 19 %	10 %	12 %
Ödem	Ø 19 %	27 %	13 %
	↑ 39 %	43 %	37 %
	↑↑ 42 %	30 %	50 %

Fortsetzung Randreaktion

		Diff.Karzinome	Solide Karzinome	Entdifferenzierte Karzinome
Fasern	Ø	6 %	20 %	13 %
	↑	58 %	60 %	75 %
	↑↑	36 %	20 %	12 %

Zur besseren Vergleichbarkeit der in die Kategorien "vermehrt" und "stark vermehrt" unterteilten Merkmalsausprägungen der Elemente des Metastasenstromas und der Randreaktion wurde ein Index gebildet. Er errechnet sich als Summe aus dem Prozentsatz der Kategorie "vermehrt" und dem mit dem Faktor 2 multiplizierten Prozentsatz der Kategorie "stark vermehrt" nach folgendem Rechenbeispiel:

Fälle der Kategorie "vermehrt": 20 %

Fälle der Kategorie "stark vermehrt": 15 %

Index: $20 + 2 \times 15 = \underline{50}$ (ohne Dimension)

Innerhalb jedes Elements wird der kleinste auf diese Weise erhaltene Indexwert gleich 1 gesetzt und die beiden anderen Werte darauf normiert.

Durch Addition aller Indexwerte des Metastasenstromas bzw. der Randreaktion bei den einzelnen Vergleichsgruppen wird ein "Gesamtstromaindex" bzw. ein "Gesamtindex der Randreaktion" gebildet.

Indexwerte des Metastasenstromas

	Differenzierte Karzinome		Solide Karzinome		Entdifferenzierte Karzinome	
	I	N	I	N	I	N
Neutrophile Granulozyten	21	(1,05)	20	(1,0)	0	
Eosinophile Granulozyten	10	(1,0)	14	(1,4)	12	(1,2)
Lymphozyten	53	(1,32)	50	(1,13)	44	(1,0)
Plasmazellen	93	(1,66)	76	(1,35)	56	(1,0)
Gewebsmastzellen	89	(1,43)	82	(1,32)	62	(1,0)
Ödem	90	(2,04)	98	(2,2)	44	(1,0)
Fasern	171	(1,36)	161	(1,28)	125	(1,0)
Fibrozyten	91	(1,62)	84	(1,5)	56	(1,0)
Fettzellen	43	(1,13)	63	(1,65)	38	(1,0)
Summe der Entz.zell.-Indexwerte	266	(1,52)	242	(1,39)	174	(1,0)
Summe der Bindegewebs-Indexwerte	395	(1,50)	406	(1,52)	263	(1,0)
Gesamtindex	661	(1,51)	648	(1,48)	437	(1,0)

I = Indexwert

N = Normierung

Den größten Wert beim Gesamtindex des Metastasenstromas erhält man für die differenzierten Karzinome, dann folgen die soliden Karzinome; den kleinsten Gesamtindexwert findet man bei den entdifferenzierten Karzinomen. Die gleiche Reihenfolge tritt bei den Summenindexwerten für die Entzündungszellen auf. Betrachtet man die einzelnen Elemente, so fallen insbesondere die hohen Indexwerte für Ödem und Fettzellen bei den soliden Karzinomen auf. Daher erhält man bei der Summe der Bindegewebs-Indexwerte auch für diese Gruppe den größten Wert.

Indexwerte der Randreaktion

	Differenzierte Karzinome		Solide Karzinome		Entdifferenzierte Karzinome	
	I	N	I	N	I	N
Lymphozyten	67	(1,81)	69	(1,86)	37	(1,0)
Plasmazellen	142	(1,26)	113	(1,0)	112	(1,0)
Neutrophile Granulozyten	94	(2,54)	97	(2,62)	37	(1,0)
Eosinophile Granulozyten	61	(1,15)	53	(1,0)	62	(1,16)
Gewebsmastzellen	64	(1,06)	60	(1,0)	87	(1,45)
Ödem	123	(1,19)	103	(1,0)	137	(1,33)
Fasern	130	(1,3)	100	(1,0)	100	(1,0)
Summe der Entz.zellen-Indexwerte	428	(1,27)	392	(1,17)	335	(1,0)
Summe der übrigen Indexwerte	253	(1,24)	203	(1,0)	237	(1,16)
Gesamtindex	681	(1,19)	595	(1,04)	572	(1,0)

I = Indexwert

N = Normierung

Den größten Wert beim Gesamtindex der Randreaktion erhält man für die differenzierten Karzinome.

Im einzelnen fallen jedoch die hohen Werte bei den entdifferenzierten Karzinomen für die eosinophilen Granulozyten, die Gewebsmastzellen und das Ödem auf.

Nekrotisches Tumorgewebe

Differenzierte Karzinome	Inseln: 24 % ausgedehnt: 3 %
Solide Karzinome	Inseln: 33 % ausgedehnt: 8 %
Entdifferenzierte Karzinome	Inseln: 25 % ausgedehnt: 25 %

Während bei differenzierten und soliden Karzinomen in 24 % bzw. 33 % nur Inseln nekrotischen Tumorgewebes beobachtet werden und ausgedehnte Nekrosebezirke nur gelegentlich vorkommen, findet man bei den entdifferenzierten Karzinomen in 25 % der Fälle flächenhafte Nekrosezonen und in weiteren 25 % kleinere Bereiche.

Der Nachweis nekrotischer Tumoranteile gelingt im Ganzen betrachtet bei den differenzierten Karzinomen in 27 %, bei den soliden in 41 % und bei den entdifferenzierten Karzinomen in 50 % der Fälle.

1.3.3. Vergleich histologischer Merkmale bei verschiedenen Primärtumoren

Es werden histologische Merkmale des Metastasenstromas und der Randreaktion bei den drei häufigsten Primärtumoren (Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinome) miteinander verglichen.

Metastasenstroma

Merkmal		Mamma- karzinom	Prostata- karzinom	Bronchial- karzinom	χ^2 -Wert	FG
Neutrophile Granulo- zyten	Ø	88 % 12 %	88 % 12 %	85 % 15 %	0,15	2
Eosinophile Granulo- zyten	Ø	96 % 2 % 2 %	92 % 8 % —	80 % 15 % 5 %	5,82	4
Lympho- zyten	Ø	53 % 43 % 4 %	68 % 32 % —	45 % 45 % 10 %	4,84	4
Plasma- zellen	Ø	39 % 61 %	48 % 52 %	40 % 60 %	0,56	2
Gewebs- mastzellen	Ø	43 % 57 %	36 % 64 %	35 % 65 %	0,58	2
Retikulum- zellen	Ø	10 % 90 %	28 % 72 %	42 % 58 %	9,68	2
Fettzellen	Ø	61 % 39 %	29 % 71 %	68 % 32 %	8,41	2
Ödem	Ø	39 % 43 % 18 %	20 % 64 % 16 %	55 % 30 % 15 %	6,76	4

(n=96)

Randreaktion

Merkmal		Mamma- karzinom	Prostata- karzinom	Bronchial- karzinom	2-Wert	FG
Neutrophile Granulozyten	Ø	4 % 96 %	- 100 %	45 % 55 %	11,11	2
Eosinophile Granulozyten	Ø	56 % 44 %	33 % 67 %	27 % 73 %	2,96	2
Lymphozyten	Ø	35 % 65 %	33 % 67 %	36 % 64 %	0,02	2
Plasmazellen	Ø	9 % 52 % 39 %	17 % 33 % 50 %	- 64 % 36 %	2,41	4
Gewebs- mastzellen	Ø	56 % 44 %	33 % 77 %	27 % 73 %	2,96	2
Ödem	Ø	22 % 78 %	33 % 67 %	45 % 55 %	2,03	2
Fasern	Ø	9 % 91 %	17 % 83 %	9 % 91 %	0,35	2

(n=40)

Zur besseren Vergleichbarkeit der in die Kategorien "ver-
mehrt" und "stark vermehrt" unterteilten Merkmalsausprägungen
der Elemente des Metastasenstromas und der Randreaktion
wurde ein Index gebildet. Er errechnet sich als Summe aus
dem Prozentsatz der Kategorie "vermehrt" und dem mit dem
Faktor 2 multiplizierten Prozentsatz der Kategorie "stark
vermehrt" nach folgendem Rechenbeispiel:

Fälle der Kategorie "vermehrt": 20 %

Fälle der Kategorie "stark vermehrt": 15 %

Index: $20 + 2 \times 15 = \underline{50}$ (ohne Dimension)

Innerhalb jedes Elements wird der kleinste auf diese Weise
erhaltene Indexwert gleich 1 gesetzt und die beiden anderen
Werte darauf normiert. Durch Addition aller Indexwerte des
Metastasenstromas bzw. der Randreaktion bei den einzelnen
Vergleichsgruppen wird ein "Gesamtstroma-Index" bzw. ein
"Gesamtindex der Randreaktion" gebildet.

Stromareaktion

	Mamma- karzinom		Prostata- karzinom		Bronchial- karzinom	
	I	N	I	N	I	N
Neutrophile Granulozyten	12	(1,0)	12	(1,0)	15	(1,25)
Eosinophile Granulozyten	6	(1,0)	8	(1,3)	25	(4,16)
Lymphozyten	50	(1,56)	32	(1,0)	65	(2,03)
Plasmazellen	80	(1,25)	64	(1,0)	70	(1,09)
Gewebsmastzellen	84	(1,12)	84	(1,12)	75	(1,0)
Ödem	78	(1,3)	96	(1,6)	60	(1,0)
Fasern	180	(1,28)	148	(1,05)	140	(1,0)
Fibrozyten	90	(1,55)	72	(1,24)	58	(1,0)
Fettzellen	49	(1,53)	75	(2,34)	32	(1,0)
Summe der Entz. zell.Indexwerte	232	(1,16)	200	(1,0)	250	(1,25)
Summe der übr- igen Indexwerte	397	(1,36)	391	(1,34)	290	(1,0)
Gesamtindex	629	(1,16)	591	(1,09)	540	(1,0)

I = Indexwert

N = Normierung

Bei den Entzündungszellen des Metastasenstromas fällt der hohe Indexwert der eosinophilen Granulozyten bei den Bronchialkarzinomen auf. Der Summenindexwert der Entzündungszellen nimmt von den Prostata- über die Mamma- zu den Bronchialkarzinomen zu.

Bei Ödem, Fasern, Fibrozyten und Fettzellen liegen dagegen die größeren Indexwerte bei den Mammakarzinomfällen. Der Gesamtstroma-Index ist bei den Mammakarzinomen am höchsten, für die Bronchialkarzinome erhält man den kleinsten Wert.

Randreaktion

	Mamma- karzinom		Prostata- karzinom		Bronchial- karzinom	
	I	N	I	N	I	N
Lymphozyten	70	(1,09)	68	(1,06)	64	(1,0)
Plasmazellen	130	(1,0)	133	(1,02)	136	(1,04)
Neutrophile Granulozyten	104	(1,62)	117	(1,82)	64	(1,0)
Eosinophile Granulozyten	56	(1,0)	84	(1,50)	100	(1,78)
Gewebsmast- zellen	56	(1,0)	67	(1,19)	82	(1,46)
Ödem	117	(1,42)	133	(1,62)	82	(1,0)
Fasern	122	(1,04)	117	(1,0)	118	(1,0)
Summe der Entz. zellen-Index- werte	416	(1,0)	469	(1,12)	446	(1,07)
Summe der übrigen Indexwerte	239	(1,19)	250	(1,25)	200	(1,0)
Gesamtindex	655	(1,01)	719	(1,11)	646	(1,0)

I = Indexwert

N = Normierung

Der Gesamtindex für alle Elemente der Randreaktion hat seinen höchsten Wert bei den Prostatakarzinomen, zwischen den Indexwerten bei Mamma- und Bronchialkarzinomen besteht nur ein geringer Unterschied.

Der Befall der venösen Sinus mit Tumorzellen in den Knochenmarksmetastasen der Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinome

Am häufigsten (in 50 %, n=20) waren Fremdzellen bei den Metastasen der Bronchialkarzinome in den Sinus nachzuweisen, bei Mammakarzinommetastasen in 50 % (n=51), bei den Absiedlungen der Prostatakarzinome in 32 % (n=25).

Die Sinus waren verändert im Sinne einer Wandsklerose und Ektasie

- bei den Bronchialkarzinommetastasen in allen Fällen
- bei den Mammakarzinommetastasen in 86 %, und
- bei den Prostatakarzinommetastasen in 84 %.

Tumornekrosen in der Metastase

Nekrosezonen, Inseln oder ausgedehnte Bezirke, finden sich in den Metastasen der drei Primärtumoren in folgender Verteilung:

Mammakarzinome	Inseln: 22 % ausgedehnt: 5 %
Prostatakarzinome	Inseln: 35 % ausgedehnt: 13 %
Bronchialkarzinome	Inseln: 22 % ausgedehnt: 11 %

2. Befunde am Markparenchym bei Tumorkrankheit außerhalb von bzw. ohne Metastasen

2.1. Durch einen Vergleich dreier Patientengruppen mit verschiedenen Tumorstadien werden Unterschiede von histologischen Merkmalen des Markgewebes untersucht.

- Gruppe 1 gibt Aufschluß über den Zustand des Knochenmarks bei einer auf den Primärtumor beschränkten, nicht metastasierenden Karzinomerkrankung (n=23).
- Die Fälle aus Gruppe 2 liefern Informationen über das Markgewebe in Entfernung zu einer Metastase, die in einem anderen Teil des Markorgans nachgewiesen ist (n=29).
- In Gruppe 3 zeigt sich das Verhalten des Markparenchyms in unmittelbarer Nähe zum Tumorinfiltrat (n=66).

Folgende Merkmale des Markparenchyms werden verglichen:

Menge und Reife der Erythropoese
Menge und Reife der Granulopoese
Menge und Reife der Megakaryopoese
Menge der eosinophilen Granulozyten
Menge und Verteilung der Plasmazellen und Gewebsmastzellen
im Markraum
Menge und morphologische Veränderungen der Arteriolen und
arteriellen Kapillaren
Menge und morphologische Veränderungen des venösen Sinussystems
Menge des Eisens im Mark
Ausprägung des osteoblastischen Knochenumbaus
Ausprägung des osteoklastischen Knochenumbaus
Menge der Osteozyten

Die prozentualen Häufigkeiten von Stärke und Qualität der angeführten Merkmale werden in Säulendiagrammen (Abb.11) dargestellt. In Gruppe 2 wurde in vier Fällen eine Markatrophie beobachtet; eine Beurteilung des hämatopoetischen Systems war nicht möglich.

Die Menge der Erythropoese

Die Zahl der Fälle mit verminderter Menge der Erythropoese ist in allen drei Gruppen ungefähr gleich. (32-35 %). Dagegen fällt die deutliche Zunahme von Fällen mit vermehrter Erythropoesemenge in Gruppe 3 (mit Metastasen in der Beckenkammbiopsie) gegenüber den Gruppen 1 und 2 auf (29 % gegenüber 4 bzw. 12 %); es ist die Tendenz zu einer gesteigerten Erythropoese in der Nachbarschaft von Metastasen festzustellen.

Der Reifegrad der Erythropoese

Geringe Unterschiede ergibt der Vergleich der drei Gruppen bei der Beurteilung des Reifegrads der Erythropoese. Die Ausreifung in der Nähe von Fremdzellinfiltraten (Gruppe 3) ist in 33 % (n=66) vermindert, bei Gruppe 1 und 2 in 43 % bzw. 56 %.

Die Menge der Granulopoese

Am häufigsten ist die Granulopoese in der Nähe von Metastasen gesteigert (in 36 %).

Sehr oft (in 60 %) findet sich eine Verminderung der Granulopoesemenge in Gruppe 2 (keine Metastasen in der Biopsie, aber in anderen Skelettregionen).

Der Reifegrad der Granulopoese

Der Anteil der Fälle mit verminderter Ausreifung der granulozytären Reihe ist am höchsten in Gruppe 2 (44 %) und Gruppe 3 (31 %). Bei den Patienten ohne nachgewiesene Metastasierung beträgt er 17 %.

Die Menge der Megakaryopoese

Auch eine gesteigerte Megakaryopoese tritt am häufigsten in Gruppe 3 auf (also in der Nachbarschaft eines Tumorherds): hier findet sich eine deutliche Vermehrung von Zellen der megakaryozytären Reihe in 67 %. Bei den Fällen der Gruppe 1, bei denen das Karzinom auf den Primärtumor beschränkt ist, sieht man dagegen eine Vermehrung sehr selten (in 13 %). Gruppe 2 liegt mit dem Anteil an gesteigerter Megakaryopoese in der Mitte (32 %).

Der Reifegrad der Megakaryopoese

Eine Zunahme der Fälle mit verminderter Ausreifung megakaryozytärer Elemente ist von Gruppe 1 (in 9 %) über Gruppe 2 (in 24 %) zu Gruppe 3 (in 48 %) zu beobachten.

Die Menge der eosinophilen Granulozyten

Eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten wird am häufigsten in der Nachbarschaft einer Metastase beobachtet (Gruppe 3, 64 %); es folgen Gruppe 2 (Vermehrung in 61 %) und Gruppe 1 (in 33 %).

Menge und Verteilung der Plasmazellen

Eine Vermehrung von Plasmazellen tritt bei allen drei Vergleichsgruppen sehr oft auf (in 74-81 %). Eine zur perikapillären Lage hinzukommende Verteilung der Plasmazellen im Markraum sieht man in Gruppe 1 und 2 in etwa der Hälfte der Fälle (52 bzw. 49 %), in Gruppe 3 in 61 %.

Die Menge und Verteilung der Gewebsmastzellen

Am häufigsten vermehrt sind die Gewebsmastzellen in Gruppe 1 (in 43 %), während bei Gruppe 2 und Gruppe 3 die Menge der Gewebsmastzellen in 28 % bzw. in 27 % erhöht war.

Eine zur gefäßbezogenen Lage hinzutretende Verteilung der Gewebsmastzellen im Mark trat bei Gruppe 1 in 17 %, bei Gruppe 2 in 24 % und bei Gruppe 3 in 27 % auf.

Die Menge der Arteriolen und arteriellen Kapillaren und ihre morphologischen Veränderungen

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich bei der Beurteilung der Menge der Arteriolen und arteriellen Kapillaren. Nur in wenigen Fällen sind Abweichungen von der Norm festzustellen.

Arteriosklerotische Veränderungen und Verquellungen der Gefäßwand treten in Gruppe 1 (in 35 %), in Gruppe 2 (in 48 %) und in Gruppe 3 (in 55 %) auf.

Menge und morphologische Veränderungen der venösen Sinus

Eine Vermehrung der venösen Sinus trifft man am häufigsten in Gruppe 3 (in der Nähe von Metastasen) an: in 30 %. Dagegen entspricht die Menge der Sinus in Gruppe 1 in 96 % und in Gruppe 2 in 72 % dem normalen Bild. Sehr häufig sind morphologische Veränderungen der Sinus im Sinne einer Ektasie und Wandsklerose. Sie kommen besonders oft vor im Markparenchym in der Nähe von Fremdzellinfiltraten (in 82 %), aber auch bei den beiden anderen Patientengruppen (79 % in Gruppe 2 und 48 % in Gruppe 1).

Die Menge des Eisens im Markgewebe

Der höchste Anteil an Fällen mit einer als normal zu beurteilenden Eisenspeichermenge findet sich in Gruppe 1 (in 52 %). In den beiden anderen Kollektiven war die Menge des Eisens recht häufig vermindert oder vermehrt.

Der osteoblastische Umbau der Spongiosa

Die meisten Fälle mit gesteigertem osteoblastischen Umbau (68 %) beobachtet man in Gruppe 3 (in der Nähe eines metastatischen Herdes). In Gruppe 1 und 2 ist die osteoblastische Aktivität in 43 % bzw. 31 % erhöht. Eine Verminderung der osteoblastischen Umbauzeichen tritt in Gruppe 2 und 3 in 21 % bzw. 11 % auf.

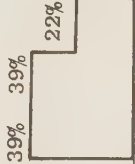
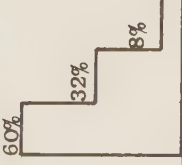
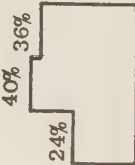
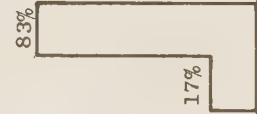
Der osteoklastische Umbau der Spongiosa

Zeichen gesteigerten osteoklastischen Umbaus treten in Gruppe 1 in 26 % auf, in den beiden anderen Gruppen in etwa der Hälfte der Fälle.

Die Menge der Osteozyten

Die Osteozyten sind am häufigsten in der metastasen-nahen Spongiosa vermehrt (in 23 %).

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=25)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3 χ^2 FG
<u>Erythropoese</u>	35% 61% 4%	32% 56% 12%	32% 39% 29%	└ 0,92 2 └ 6,33 2 └ 3,25 2
Menge	↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑	
	43% 57% 3%	56% 44% 3%	67% 33% 3%	└ 1,98 2 └ 1,12 2 └ 5,07 2
Reife	↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑	

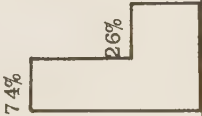
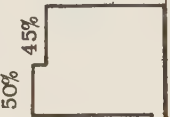
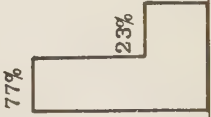
	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=25)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3 χ^2 FG
<u>Granulopoese</u>	 39% 39% 22%	 60% 32% 8%	 24% 40% 36%	χ^2 2,77 2 χ^2 2,94 2 χ^2 12,37 2
Menge	 17% 83%	 44% 56%	 31% 69%	χ^2 3,93 1 χ^2 1,79 1 χ^2 1,15 1
Reife	 0% 0% 0%	 0% 0% 0%	 0% 0% 0%	

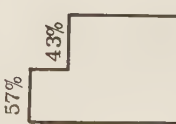
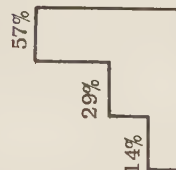
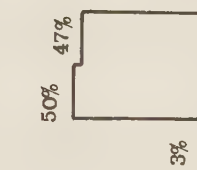
	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=25)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3 χ^2 FG
<u>Megakaryopoese</u>	26% 61% 13%	24% 44% 32%	67% 18% 15%	└ 2,55 2 └ 23,03 2 └ 10,66 2
Menge	↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑	
	91% 9%	76% 24%	52% 48%	└ 1,93 1 └ 11,11 1 └ 4,38 1
Reife	↓ n	↓ n	↓ n	

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=25)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3	χ^2	FG
<u>Eosinophile Granulozyten</u>	↓ 5% n 62% ↑ 33%	↓ 13% n 26% ↑ 61%	↓ 5% n 31% ↑ 64%	└┐ └┐ └┐	5,83 6,74 1,93	2 2 2
Menge	↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑			
<u>Plasmazellen</u>	↓ 26% n 74% ↑ 0%	↓ 17% n 83% ↑ 0%	↓ 19% n 81% ↑ 0%	└┐	0,68	2
Menge	n ↑	n ↑	n ↑			

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=25)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3	χ^2	FG
<u>Gewebsmast-</u> <u>zellen</u>	57% 43%	72% 28%	73% 27%	1 1 1	2,25	2
Menge	r. ↑	n ↑	n ↑			
<u>Arterielle</u> <u>Gefäße</u>	96% 4%	93% 7%	85% 11%	1 1 1	0,12 2,11 1,74	1 2 2
Menge	↓ n	↓ n	↓ n ↑			

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3 χ^2 FG
<u>Sinus</u>	96% 4%	10% 72% 18% 8% 62% 30%		5,78 10,29 1,07
Menge	↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑	
<u>Osteoblasti- scher Umbau</u>	57% 43%	21% 48% 31% 11% 21%	68%	6,4 11,03 11,44
	n ↑ ↓ n ↑	↓ n ↑	↓ n ↑	

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=29)	Gruppe 3 (n=66)	1 2 3	χ^2	FG
<u>Osteoklasti- scher Umbau</u>	 74% 26%	 48% 52% 5%	 50% 45%	└ └ └	3,5 4,87 2,0	1 2 2
	n ↑	n ↑	n ↓ n ↑			
<u>Osteozyten</u>	 100%	 96% 4%	 77% 23%	└ └ └	0,81 6,34 5,36	1 1 1
Menge	n	n	n ↑			

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppen 2+3 (n=95)	1 (2+3) χ^2 FG
<u>Osteoblast.</u> <u>Umbau</u>	 57% 43%	 57% 29% 14%	 7,58 2
	n ↑	↓ n ↑	
<u>Osteoklast.</u> <u>Umbau</u>	 74% 26%	 50% 47% 3%	 3,43 1
	n ↑	↓ n ↑	

Patientengruppe 3 (mit Befall in der Biopsie)

Zur Frage eines Zusammenhangs zwischen der Vermehrung
der Megakaryozyten und einem gesteigerten Knochenumbau

1) Megakaryozyten und osteoblastischer Umbau

Tabelle 49a:

osteoblast. Umbau	Menge der Megakaryopoese	
	↓ + n	↑
↓ + n	5 (7%)	17 (26%)
↑	17 (26%)	27 (41%)

(n=66 (100%))

$$\chi^2 = 1,67; \text{FG} = 1; p = 0,196$$

2) Megakaryozyten und osteoklastischer Umbau

Tabelle 49b:

osteoklast. Umbau	Menge der Megakaryopoese	
	↓ + n	↑
↓ + n	13 (20%)	23 (35%)
↑	9 (13%)	21 (32%)

(n=66 (100%))

$$\chi^2 = 0,27; \text{FG} = 1; p = 0,6$$

Bewertung: In dem untersuchten Material läßt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden angesprochenen Parametern nachweisen.

2. 2. Vergleich klinischer Werte bei den drei Patientengruppen

Es werden Parameter des Blutbilds und klinisch-chemische Laborwerte der drei Patientengruppen einander gegenübergestellt.

Tabelle 50:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	1 2 3	χ^2	FG
BKS							
1-h-Wert (mm)	normal	25 %	8 %	4 %	┌┐	17,1	6
	10 - 50	45 %	58 %	39 %	┐	2,87	3
	50 -100	20 %	27 %	40 %	┌┐	13,58	3
	100	10 % (n=20)	7 % (n=26)	17 % (n=157)	┐	4,59	3
Hämoglobin							
g/100ml	8	4 %	0	13 %	┌┐	15,48	4
	8-12 bzw. 14	30 %	52 %	57 %			
	12 bzw. 14	66 % (n=23)	48 % (n=29)	30 % (n=168)			

Fortsetzung Tabelle 50:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	1 2 3	χ^2	FG
Erythrozyten- zahl ³ Mio./mm	4,2 bzw. 4,6	43 %	70 %	76 %	┌┐┐	9,78	2
	normal	57 % (n=21)	30 % (n=27)	24 % (n=156)			
Differential- blutbild	normal	61 %	65 %	52 %			
	path.Ver- schiebung	39 %	35 %	38 %			
	Normo- blasten	0 (n=18)	0 (n=26)	10 % (n=136)			
Leukozyten ³ Zellen/mm	5 000	48 %	48 %	38 %	┌┐┐	2,87	4
	5-10 000	48 %	42 %	48 %			
	10-20000	4 % (n=23)	10 % (n=29)	14 % (n=163)			

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	1 2 3	χ^2 FG
Thrombozyten $\frac{3}{\text{Zellen/mm}}$	0 36 % 59 % 5 % (n=22)	0 27 % 68 % 5 % (n=22)	10 % 40 % 45 % 5 % (n=118)	1 1 1 8,26	6
Gesamteiweiß g/100ml	6,8 6,8-8,5	54 % 46 % (n=26)	55 % 45 % (n=131)	1 1 1 2,33	2
Kalzium i.S. mval/l	3,8-5,0 5,0	77 % 23 % (n=17)	75 % 22 % (n=104)	1 1 1 0,4	2
Eisen i.S.	erniedrigt normal erhöht	42 % 58 % 0 (n=12)	27 % 55 % 18 % (n=78)	1 1 1 13,04	4

Fortsetzung Tabelle 50:

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	1 2 3 χ^2	FG
<u>Alkalische Phosphatase</u>	im Normbereich erhöht	80 % 20 % (n=15)	62 % 38 % (n=26)	50 % 50 % (n=117)	1 1 1 5,24	2
<u>SGPT</u>	im Normbereich erhöht	100 % 0 (n=19)	96 % 4 % (n=23)	76 % 24 % (n=135)	1 1 1 10,17	2
<u>SGOT</u>	im Normbereich erhöht	90 % 10 % (n=19)	92 % 8 % (n=25)	64 % 36 % (n=140)	1 1 1 11,97	2
<u>LDH</u>	im Normbereich erhöht	100 % 0 (n=12)	69 % 31 % (n=13)	44 % 56 % (n=105)	1 1 1 15,42	2

In Gruppe 1 (Patienten ohne nachgewiesene Metastasierung) liegen die Werte des Blutbilds und der klinisch-chemischen Laboruntersuchung in der Mehrzahl der Fälle im Normbereich. Dies ändert sich bei den beiden anderen, durch das Auftreten von Metastasen im Skelettsystem gekennzeichneten Patientengruppen, bei denen bei den meisten Parametern ein erhöhter Anteil pathologischer Abweichungen festzustellen ist. Dennoch muß auch hier auf den relativ hohen Anteil unauffälliger Befunde (Hämoglobin, Differentialblutbild, Thrombozyten, Gesamteiweiß) hingewiesen werden. Insbesondere fällt auf, daß der Befund von Normoblasten im peripheren Blutaussstrich nur in Gruppe 3 mitgeteilt wurde.

Die Werte für die alkalische Phosphatase sind bei den Metastasenträgern deutlich höher als in Gruppe 1, das gleiche gilt auch für die SGPT und die LDH.

E. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden folgende Gegenstände untersucht:

- 1) Die diagnostische Bedeutung der Beckenkammbiopsie bei Patienten mit metastasierendem Karzinom
- 2) Das klinische Bild der Karzinompatienten mit Knochenmetastasen
- 3) Strukturelle Charakteristik der Knochenmarkveränderungen
- 4) Mark- und Knochenveränderungen als Ausdruck der Tumorerkrankung

Zu 1

Übereinstimmend mit anderen Autoren (81, 38, 41, 86, 70) konnte in dem hier ausgewerteten Material mit der Beckenkammbiopsie bei jedem zweiten Karzinompatienten ein Knochenmarkbefall nachgewiesen werden. Der biopsische Befund einer Knochenmarkkarzinomatose bedeutet das Vorliegen einer hämatogenen Aussaat des Primärtumors.

Zum Wert der dieser Studie zugrunde liegenden biopsischen und histologischen Methoden lassen sich folgende Aussagen machen: Die Häufigkeit positiver Biopsiebefunde dürfte neben der Zusammensetzung des Patientenguts insbesondere von der Größe und der Verarbeitungstechnik des Biopsiematerials abhängen (26t). Der Vorteil dieser Studie besteht in der optimalen Auswertbarkeit der unentkalkt in Methacrylat eingebetteten Proben.

Der große Anteil der Mamma-, Prostata- und Bronchialkarzinome unter unseren Fällen entspricht der bekannten Tendenz dieser Organkarzinome zur Knochenmarkmetastasierung; denn selbstverständlich hat der Verdacht auf Markmetastasierung eine Rolle gespielt bei der Auswahl der Fälle zur Myelotomie. Die Zahl unbekannter Primärtumoren unterliegt bei vergleichenden Angaben aus der Literatur großen Schwankungen (145); Hagmann (60) fand in einem großen Autopsiegut in fast 22 % klinisch nicht diagnostizierte Tumorfälle, was mit unserem Ergebnis übereinstimmt. Der hohe Anteil unbekannter Primärtumoren in unserer Studie liegt nur zum Teil in der mangelnden

Verfügbarkeit klinischer Angaben begründet; bei der Hälfte dieser Fälle konnte trotz Ausschöpfung der diagnostischen Möglichkeiten kein Primärtumor gefunden werden. Damit wird eindrucksvoll die Bedeutung der Beckenkammibiopsie in der Malignomsuche unterstrichen.

Aufschlußreich sind auch die Ergebnisse der parallel durchgeführten Sternalpunktionen bei 42 Tumorpatienten. Daß nur in einem Fünftel der histologisch nachgewiesenen Metastasenfälle Tumorzellen im Punktat, zum überwiegenden Teil aber eine *Punctio sicca* oder ein unsignifikanter Befund vorhanden waren, zeigt die Überlegenheit der Histobiopsie auch in dieser Beziehung.

Der Wert der Myelotomie wird ferner im Vergleich mit anderen, parallel durchgeführten diagnostischen Maßnahmen offenbar. Deren Ergebnisse zeigen die unzulängliche Aussagefähigkeit über die Frage einer metastasierenden Tumorkrankheit.

So waren bei den Angaben zum Blutbild Hämoglobinwert und Erythrozytenzahl in etwa einem Drittel, das Differentialblutbild in über der Hälfte der Fälle im Normbereich.

Dreizehn Patienten zeigten völlig unauffällige Befunde.

Ähnliche Anteile unverdächtiger Werte finden sich beim Gesamteiweiß, bei Serum-Kalzium und der alkalischen Phosphatase.

Aussagefähiger ist in dieser Beziehung die Röntgendiagnostik. Obwohl generell eine gute Korrelation zwischen dem Röntgenbefund und der histologischen Diagnose der Metastasierung besteht, ist dennoch der Anteil von 26 % unauffälliger Röntgenbefunde im Myelotomiebereich bemerkenswert. Auf diese Diskrepanz zwischen histologischem Befund und Röntgenbild wird auch von anderen Autoren aufmerksam gemacht (39); so konnten Contreras et al. (31) bei ihren Karzinomfällen eine Knochenmetastase in 94 % histologisch, dagegen nur in 59 % röntgenologisch nachweisen. Auf diese begrenzte Aussagekraft der Röntgenuntersuchung weisen zahlreiche Publikationen hin (140, 127, 132, 44, 131, 91, 113, 135, 33, 79, 57, 61a, 13, 49a, 126).

Unsere Ergebnisse ebenso wie diejenigen anderer Autoren zeigen somit, daß die Histobiopsie des Knochenmarks, insbesondere die Myelotomie, in die erste Reihe der diagnostischen Maßnahmen zur Beurteilung einer Karzinomkrankheit gehört. Zur Indikationsstellung wurden bestimmte Grundsätze erarbeitet, die im Literaturteil dieser Arbeit dargestellt sind.

Entgegen den bisherigen Ansichten ist hervorzuheben, daß nicht nur eine erfolglose Aspirationsbiopsie als Indikation zu gelten hat, sondern insbesondere auch durch klinische Untersuchungen nicht aufklärbare, jedoch auf ein Tumorleiden verdächtige Befunde und Beschwerden.

Die Analyse der Vorgeschichte unserer Fälle hat ergeben, daß eine größere Zahl von ihnen zunächst unter anderen Diagnosen unerkannt geblieben waren. Vor allem die folgenden sind davon zu nennen:

Eisenmangel- und Blutungsanämie, aplastische Anämie
Markatrophie
Retikuloze und Retikulosarkom
Plasmozytom

Entsprechende röntgenologische Fehldeutungen waren seltener; hier kommen Osteoporose, Osteomalazie, Osteomyelosklerose und M. Paget sowie Hyperparathyreoidismus in Betracht. Die hier angewandten Methoden sind demnach in ihrer Aussagefähigkeit hinsichtlich einer Artdiagnose allen anderen überlegen. Als Suchmethoden stehen sie in Konkurrenz mit den szintigraphischen Techniken. Unsere Beobachtungen erlauben hierzu aus historischen Gründen keine Bewertung. Die Ergebnisse von De Nardo (36), Sklaroff et al. (135), Legge et al. (89) und zahlreichen weiteren Autoren zeigen jedoch den hohen diagnostischen Wert dieser Methode, die allerdings nur unspezifische Aktivitätsanreicherungen bei gesteigertem Knochenumbau zeigt (49a, 13).

Zu 2:

Übereinstimmend mit anderen Autoren (33, 53, 26p) bestand das Beschwerdebild unserer Patienten aus allgemeinen Tumorsymptomen, Knochenschmerzen und nur selten einer Spontanfraktur (79).

Die angeführten Veränderungen von Blutbild und klinisch-chemischer Laboruntersuchung bestätigen zwar die von Heck (65), Gläser (53) und anderen beschriebenen Befunde; das relativ häufige Auftreten unauffälliger Befunde weist jedoch auf deren fehlende Spezifität hin. Eine als reaktive Veränderung auf eine progrediente Entzündung gedeutete Leukozytose (47) fanden wir bei 23 Patienten. Außer einer im Vergleich zu den übrigen Fällen häufiger auftretenden hohen BKS, Linksverschiebung und Anämie konnten wir keine auffallenden klinischen Charakteristika feststellen. Außerdem haben wir die fünfzehn Fälle mit klinisch faßbarer Milzvergrößerung gesondert untersucht, um mögliche Besonderheiten dieser Patientengruppe zu prüfen. Eine von Demmler et al. (35b) für myeloproliferative Erkrankungen beschriebene Vermehrung der Granulozyten bei Milzvergrößerung fanden wir wesentlich häufiger als bei den übrigen Fällen, desgleichen eine erhöhte Normoblastenrate und Linksverschiebung - Ausdruck extramedullärer Blutbildung, deren Ursache in erster Linie in der Einengung der Markhöhle durch das Tumorgewebe zu suchen ist (68). Unter den Ursachen der Milzvergrößerung steht auch nach unseren Ergebnissen die extramedulläre Blutbildung im Vordergrund. Daneben müssen hämolytische Erscheinungen bei Karzinompatienten (121, 65, 97) und die eher seltene Milzmetastasierung erwogen werden. Auf die Beziehungen des Milztumors zu histologischen Parametern in der Knochenmarkbiopsie wird unter 3) eingegangen.

Zu den Röntgenbefunden bei unseren Patienten wird unter 1) Stellung genommen; für die Beziehung zwischen röntgenologischem Befund und histologischem Bild der Knochenmarkmetastasen sei auf 3) verwiesen.

Zu 3):

Die Vielfalt der lokalen Reaktion auf die Tumordinvasion zeigt den Differenzierungsgrad der mesenchymalen Gewebe im Knochenmark und ihre Bereitschaft, mittelbar und unmittelbar auf die Invasion des Organismus mit Fremdzellen zu reagieren.

Versucht man, diese Veränderungen zu verstehen als den Ausdruck der organisatorischen Leistung des Tumorparenchyms auf der einen Seite, der unspezifischen Abwehrreaktion auf der anderen, so lassen sich unsere Beobachtungen folgendermaßen einordnen:

Als generalisierte Reaktion des Knochenmarks (26s) bezeichnete Veränderungen von Knochenmarkparenchym, Stroma und Knochen wurden in großer Regelmäßigkeit von uns beobachtet. Als Ursache für die bereits von anderen Autoren (114, 29, 26c, 41) beschriebene Hyperplasie einer reifungsgehemmten Erythropoese müssen neben der verstärkten Anfälligkeit der Erythrozytenvorstufen und einer gesteigerten Phagozytoseaktivität der retikuloendothelialen Zellen (134) auch die Kompensierung eines chronischen Blutverlusts bei Tumorleiden und die Einengung der Markhöhle durch die Metastasen erwogen werden. Die von uns in anderen Fällen beobachtete Verminderung der Erythropoese könnte die Erschöpfung der Knochenmarkreserve und toxische Einflüsse des Tumormetabolismus ausdrücken. Auf die Beziehungen zum Tumorstadium wird unter 4) eingegangen. Übereinstimmend mit Duhamel (41) fanden wir daneben häufig eine gesteigerte Granulopoese, insbesondere auch eine deutliche Vermehrung eosinophiler Granulozyten, wie sie auch Rohr (120) und Gociu et al. (54) beschreiben. Es ist nicht bekannt, ob die ausgeprägte, auch in anderen Veröffentlichungen erwähnte Vermehrung der Megakaryopoese (80, 29, 41), die ebenso bei anderen malignen Erkrankungen (26h, 10a) auftritt, andere Gründe als einen vermehrten Plättchenverbrauch hat (26s). Ein Zusammenhang zwischen gesteigerter Megakaryozyten-Produktion und der Vermehrung anderer Stromaelemente war nicht nachzuweisen.

Unter den Stromaveränderungen beobachteten wir die Vermehrung von Plasmazellen in perikapillärer und diffuser Anordnung, von Gewebsmastzellen sowie die Zunahme von arteriellen Kapillaren mit Endothelverquellungen und vor allem von ekta-tischen und sklerosierten Sinus. Diese vielfach in der Literatur (120, 90, 38, 41) beschriebenen Erscheinungen werden von Burkhardt (26c, 26h, 26s) unter dem Begriff "Tumormyelopathie" zusammengefaßt, die die Charakteristika

einer chronischen Immunreaktion trägt und sich auch ohne direkten Reiz von Knochenmarkmetastasen vielleicht durch die Sensibilisierung des Körpers gegen körperfremdes Tumorprotein ausbildet. Die Regelmäßigkeit ihres Auftretens in unseren Fällen ist als ein deutlicher Hinweis auf die Eigenständigkeit dieses Syndroms im Rahmen der unspezifischen Knochenmarkreaktion aufzufassen. Allerdings besteht eine deutliche Abhängigkeit der Stärke der Stromareaktion vom Vorhandensein und der örtlichen Nähe von Tumorabsiedlungen. Ob Art und Ausprägung der Reaktion zur prognostischen Beurteilung beitragen, kann nur durch weitere Untersuchungen mit Verlaufsbeobachtung geklärt werden.

Das häufige Auftreten gesteigerten osteoblastischen und osteoklastischen Umbaus im Rahmen der generalisierten Reaktion weist wahrscheinlich auf humorale Faktoren hin. Mundy et al. (100) haben Osteoklasten-stimulierende Substanzen im Plasmozytom nachgewiesen; daneben werden von Tumorzellen sezernierte Parathormon-ähnliche Stoffe (143, 133), "osteolytic sterols" (56) und Prostaglandine (14) angeführt. Ein Zusammenhang von gesteigertem Knochenumbau und Kapillarneubildung ist wahrscheinlich.

Bei der Untersuchung der histologischen Parameter fanden wir bei den Fällen mit Milzvergrößerung häufiger eine Verminderung der myeloischen Zellen und in nahezu allen Fällen eine Markfibrose. Dieser Befund erinnert an die positive Korrelation zwischen Knochenmarkfibrose und Milzgröße, wie sie bei Polyzythaemia vera und dem Myelofibrose-Osteomyelosklerose-Syndrom beschrieben wird (35b).

Die von uns in ihren morphologischen Charakteristika untersuchte Übergangszone zwischen Tumorgewebe und Knochenmarkparenchym unterscheidet sich in knapp der Hälfte unserer Fälle deutlich vom übrigen Markgewebe, nicht nur, wie selbstverständlich, vom Metastasenstroma.

Als Ausdruck einer perifokalen Reaktion finden wir hier in absteigender Häufigkeit Plasmazellen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Gewebsmastzellen und eosinophile Granulozyten.

Die Rolle der Gewebsmastzellen bei der Steuerung des Entzündungsablaufs durch die Abgabe von Histamin und Heparin und bei der Förderung der Faserbildung ist aus der allgemeinen Pathologie bekannt (51a, 26g). Diesen unspezifischen Entzündungsphänomenen, zu denen auch die Granulozyten zu zählen sind, stellen wir die Lymphozyten und Plasmazellen als die Träger einer spezifischen zellulären bzw. humoralen Immunreaktion gegenüber. Da die Plasmazellen auch Bestandteil der zuvor diskutierten generalisierten Reaktion sind, erscheinen uns nur die Lymphozyten direkt abhängig vom Tumorgewebe.

Im weiteren untersuchten wir den möglichen Einfluß einer zytostatischen Therapie auf die Ausprägung der Randreaktion; dabei haben wir nur geringfügige Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Fällen gefunden, wobei aber auf die geringe Fallzahl und die uneinheitlichen Therapieformen hinzuweisen ist.

Einen deutlichen Zusammenhang mit dem Tumortyp fanden wir nicht, abgesehen von einer geringeren Randreaktion bei kleinzelligem Karzinom, vielleicht Ausdruck einer schwächer ausgeprägten Antigenität dieser als besonders maligne bekannten Zellen, wie sie auch von Joachim (76) diskutiert wird.

Der signifikante Zusammenhang zwischen ausgeprägter Randreaktion und zugleich auftretendem Knochenumbau unmittelbar im Übergangsbereich vom Tumor zum Markparenchym ist vielleicht auf die Teilnahme des Knochengewebes an der mesenchymalen Reaktion zurückzuführen, da Granulationsgewebe, Faserbildung und Osteoblasten-Osteoklasten-System in gleichsinniger Weise reagieren.

Ein interessanter prognostischer Aspekt ergibt sich durch den Befund, daß eine ausgedehnte ossäre und extraossäre Metastasierung gehäuft bei den Fällen ohne Randreaktion auftrat. Eine ausgeprägte Reaktion um den Tumor wird von anderen Autoren als günstiges prognostisches Kriterium gedeutet (15, 142, 76); unsere Befunde unterstützen diese Ansicht: die fehlende Reaktion könnte so Ausdruck eines zugunsten des Tumors verschobenen Gleichgewichts zwischen Abwehrmechanismen des Wirts und Invasionskraft des Fremdgewebes sein.

Die in unmittelbarem Kontakt mit den Karzinomzellen stehenden histologischen Erscheinungen wurden von uns unter den Begriff des Metastasenstromas untersucht.

Im Gegensatz zur Metastasenrandzone fällt bei den zellulären Elementen das seltene Vorkommen der Granulozyten auf. Plasmazellen, Lymphozyten und Gewebsmastzellen beherrschen das Bild. Die lympho- und plasmazelluläre Infiltration wird als morphologischer Ausdruck einer immunologischen Auseinandersetzung des Wirtsgewebes mit dem Tumor interpretiert und soll bei hochdifferenzierten Karzinomen häufiger als bei undifferenzierten sein (76). Diese Annahme läßt sich durch unsere Befunde unterstützen, wonach die stärkste Ausprägung der zellulären Entzündungserscheinungen bei den differenzierten Adenokarzinomen auftritt.

Daß Lymphozyten und Plasmazellen bei zytostatisch therapierten Fällen seltener vorkommen, könnte auf den allgemein wachstumshemmenden Effekt der Zytostatika hindeuten; eine sichere Aussage ist jedoch wegen der uneinheitlichen Therapieformen nicht möglich. Die innerhalb der Metastase vorkommenden Gewebsmastzellen stehen in engem Zusammenhang mit den ausgedehnten fibrotischen Veränderungen, die auch in der Literatur genannt werden (101, 151, 114, 26h, 38, 41, 87a). Wir haben die Fasertextur innerhalb des Tumorgewebes untersucht und konnten dabei drei Erscheinungsformen erkennen, die durch ihr vorwiegendes Auftreten bei einzelnen Karzinomtypen gekennzeichnet sind. Als Erklärung für die ausschließlich fein-retikuläre Fibrose bei kleinzelligem entdifferenzierten Karzinom bietet sich das rasche Wachstum dieser hochmalignen Tumorart an, die zu einer ausgeprägten Faserbildung keine Gelegenheit gibt, wie sie bei den differenzierten Adenokarzinomen und den soliden Karzinomen beobachtet wird.

Ein direkter lokaler Bezug der Fasern zu den Tumorzellen war in keinem Fall zu erkennen; so scheint sich auch die szirrhöse Form unabhängig vom Primärtumor aus sekundären Bedingungen zu entwickeln, die im folgenden zu besprechen sind.

Bei der Untersuchung der Faserbildung konnten wir in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation zwei Gruppen unterscheiden: Am häufigsten ist die endostnahe und sich an endophytischem Geflechtknochen orientierende Faserentstehung. Dies scheint für eine humorale Bindegewebsaktivierung in Anlehnung an vorhandene mesenchymale Strukturen zu sprechen. Auf diese enge Beziehung zwischen Fasergeflecht und Knochen weist auch Duhamel (41) hin.

Dem stellen wir eine zentral im Markraum vorkommende Faserbildung gegenüber. Der von uns skizzierte Zusammenhang mit Blutgefäßen und zellarmer Myelitis läßt an eine entzündliche Genese unter Mitwirkung von fibrinreichem Exsudat, Gewebsmastzellen, zerfallenden Granulozyten und Antigen-Antikörperkomplexen (26q) denken.

Die beschriebenen Geflechtknochen-ähnlichen Strukturen in Bereichen besonders dichter Fasertextur, wie sie schon früher beschrieben wurden (26h, 38), legen eine von Osteoblasten unabhängige Neubildung nahe. Da typische Osteoblasten fehlen und ein räumlicher Bezug zur Spongiosa nicht erkennbar ist, läßt sich als Ursache die Mineralisierung dieser narbigen Gewebe vermuten, wie sie aus der allgemeinen Pathologie bekannt ist (51b). Einen Einfluß der zytostatischen Therapie auf die Faserstrukturen konnten wir nicht erkennen.

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse bei den venösen Sinus innerhalb der Metastase ergeben sich folgende Überlegungen: schon aus den zuvor im Ergebnisteil dieser Studie erwähnten Zahlenverhältnissen der Gefäßquerschnitte gehen unterschiedliche Verteilung und Strömungsgeschwindigkeit des Kapillarblutes im Knochenmark hervor. Branemark (22) hat direkt gemessen, daß die Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der Marksinus etwa fünfmal langsamer ist als in den Arteriolen. Es ist demnach wahrscheinlich, daß die besonderen Strömungsverhältnisse innerhalb der Knochenmarksinus die Ansiedlung von Tumormetastasen begünstigen.

Wie weit außerdem besondere Eigenschaften der Kapillariwandendothelien evtl. ein Anhaften der Tumorzellen begünstigen, ist aus unseren Befunden nicht herauszulesen. Da Tumorzellen immer innerhalb des Marks gefunden werden, müssen sie

an irgendeiner Stelle das Gefäßendothel durchwandert haben - wahrscheinlich in den Sinus, die durch ihren einschichtigen Wandaufbau ohne Basalmembran (35a) und die verlangsamte Strömung dafür disponiert scheinen, zumal wir häufig auch eine Wandläsion und Ektasie der Sinus sowie in der Hälfte unserer Fälle Tumorzellen in den Sinuslumina beobachten konnten. Auffallend ist die von uns festgestellte starke Vermehrung von Kapillaren im Bereich der Metastasen; für die Entstehung dieser abnormen Gefäße müssen auch angiogene Faktoren des Tumors diskutiert werden.

In enger Beziehung zu den Fasern stehen die Veränderungen des Knochengerüsts im Bereich der Metastasen.

Wir haben versucht, die vielfältigen morphologischen Erscheinungen des Knochengewebes in vier Grundtypen einzuordnen, die sich nach Struktur und Umbauverhalten voneinander unterscheiden.

In Übereinstimmung mit Landys (87b) konnten wir in einem geringen Prozentsatz der Fälle eine nur geringe oder fehlende Knochenreaktion nachweisen. Es fällt hier der hohe Anteil entdifferenzierter Karzinome auf - ein Befund, der uns auch an die geringe Faserbildung bei diesem Tumor erinnert; daneben erscheint uns vor allem die überwiegend kurze Tumoranamnese bei diesen Fällen von Bedeutung.

Im Gegensatz zu anderen Autoren (98, 41) konnten wir eine direkte Beteiligung der Karzinomzellen an der Osteolyse nicht nachweisen. Da wir ausgeprägte osteolytische Erscheinungen auch bei kleinen Tumorbezirken beobachteten, scheint die Menge des Karzinomgewebes offenbar nicht für die Osteolyse verantwortlich zu sein. Der Knochenabbau vollzieht sich über das Osteoklastensystem; darauf weisen auch die in kleinen Knochenresten erkennbaren Howship'schen Lakunen hin, als Zeichen einer abgelaufenen Osteoklasie. Daß auch in dieser Gruppe eine kurze Tumoranamnese vorherrschte, könnte als möglicher Grund für das Fehlen jeglicher osteoblastischer Aktivität gelten und so, zumindest für einen Großteil der Fälle, die Ansicht Walthers (150) und Galaskos (49a, 49c) bestätigen, der Knochenabbau sei der primäre Vorgang nach der Invasion der Tumorzellen.

Eine pathogenetische Erklärung der osteolytischen Veränderungen allein aus dem mikroskopischen Bild ist nicht möglich; aufgrund zahlreicher biochemischer und experimenteller Befunde (143, 56, 49c) erscheinen humorale Faktoren (Parathormon-ähnliche Substanzen, osteolytic sterols, osteoclast activating factor) von großer Bedeutung. Auf die Rolle dieser humoralen Beeinflussung des Knochens bereits in frühen Tumorstadien ohne Metastasierung wird noch einzugehen sein (Kap. 4).

Der von uns in fast 40 % der Fälle beobachtete Mischtyp vereinigt osteoblastische und osteoklastische Erscheinungen. Die osteoblastische Komponente besteht aus endophytem Geflechtknochen, dessen enge pathogenetische Beziehungen zur Markfibrose oben erwähnt wurden. Burkhardt et al. (26m) fassen die fibrotischen und osteosklerotischen Veränderungen auf als Analoga zum Krankheitsbild der Myelofibrose und Osteomyelosklerose, wie es bei bestimmten Hämoblastosen auftritt. So könnte man die beschriebenen Faser- und Geflechtknochenneubildungen, wie sie auch bei M. Hodgkin (10a) und beim Multiplen Myelom (10b) auftreten, deuten als gemeinsames Reaktionsprinzip des Knochenmarkmesenchyms im Rahmen der chronisch-hyperergischen Entzündung bei neoplastischen Prozessen.

Die volle Ausprägung einer den gesamten Markraum einengenden Geflechtknochenneubildung sahen wir in der von uns als "Geflechtknochensklerose" bezeichneten Knochenstruktur. Auffallend häufig finden sich in dieser Gruppe Metastasen von Prostatakarzinomen, deren relativ langsames Wachstum (140) bekannt ist. Unsere Befunde lassen die Möglichkeit einer grundlegend anderen Enzymausrüstung dieser Tumoren sowohl für das langsamere Tumorstadium als auch für die überwiegend osteoblastische Reaktionsform diskutieren.

Muggia et al. (99) haben nach zytostatischer Therapie eine deutliche Sklerosierung der zuvor osteolytisch veränderten Spongiosa innerhalb von Metastasen beobachtet. Damit stimmen unsere Befunde bei den Fällen des "Spongiosklerose-Typs" überein. Es erscheint uns naheliegend, diese hochgradige Vermehrung lamellärer Spongiosa als Endzustand der Geflechtknochenstrukturen aufzufassen; dafür würde auch die vergleichsweise lange Tumoranamnese der osteosklerotischen Formen sprechen.

Demgegenüber halten wir es für möglich, daß die von uns als "Fibrosklerose" bezeichnete Form sich ohne Therapie aus zuvor erwähnten szirrhösen Strukturen entwickelt. Allerdings läßt die geringe Fallzahl dieser Gruppe keine genauere Aussage zu.

Für die nach morphologischen Gesichtspunkten definierten Knochentypen haben sich auch klinische Beziehungen finden lassen. Es ist auf die gute Übereinstimmung zwischen der Höhe der alkalischen Phosphatase und Knochenanbau im histologischen Bild sowie auf die bei Osteolysen auftretenden erhöhten Kalziumwerte im Serum hinzuweisen. Die in der Biopsie beobachtete Knochenstruktur stimmt ebenfalls häufig mit den röntgenologischen Befunden überein; es fällt jedoch das gehäufte Auftreten negativer Röntgenbilder bei Typ III (Mischtyp) auf; vielleicht löschen sich die hierbei nebeneinander vorkommenden osteoblastischen und osteolytischen Bereiche auf dem Röntgenbild aus und täuschen so eine normale Knochenstruktur vor.

Zusammenfassend sind nach unseren Ergebnissen für die beschriebenen Knochentypen drei Umstände bedeutungsvoll:

- die Tumoranamnese; die ausgeprägten osteoblastischen Knochenveränderungen finden sich überwiegend bei Fällen mit langer Tumoranamnese, osteolytische Bilder treten hauptsächlich bei erst seit kurzem bekanntem Tumorleiden auf.
- der Primärtumor und der Karzinomtyp; hier findet sich vor allem bei den Metastasen der Prostatakzinome eine charakteristische Struktur.
- die zytostatische Therapie, deren Einfluß wir bei Typ IVa in Verbindung mit einer langen Anamnese für möglich halten.

Zu 4:

Wir haben die generalisierte Reaktion in verschiedenen Tumorstadien untersucht und dabei Unterschiede gefunden, die mögliche Rückschlüsse auf die Pathogenese geben können. So finden sich in Lagebeziehung zur Metastase vermehrt die Zellen

der myeloischen Reihen, Osteoblasten und die Sinus; dies könnte neben den schon diskutierten Ursachen (Kap. 3) auch Ausdruck eines direkten Reizes der Tumorzellen auf das Knochenmarkparenchym sein. Es erscheint zweifelhaft, ob die besonders augenfällige Vermehrung der häufig unreifen Megakaryozyten nur auf einen vermehrten Plättchenverbrauch zurückzuführen ist; man wird an die Vermehrung atypischer Megakaryozyten erinnert, wie sie bei den zu Myelofibrose und Osteomyelosklerose führenden myeloproliferativen Krankheiten als auffällige Besonderheit bekannt ist (26m).

Die auch in Anfangsstadien auftretende meist reife Megakaryozytose verdient in jedem Fall Beachtung als wichtiges Frühzeichen einer möglichen Tumorkrankheit.

Die schon in frühen Tumorstadien beobachtete Reduktion der Myelopoese in anderen Fällen könnte indessen auf indirekte Effekte des Primärtumorstoffwechsels hindeuten.

Eher unabhängig vom Tumorstadium scheinen gleichfalls die Plasmazellen, die arteriellen Gefäße und die Osteoklasten zu reagieren. Besonders wichtig erscheint uns die in allen Vergleichsgruppen anzutreffende gleichmäßige Vermehrung der Plasmazellen als Zeugen einer immunologischen Reaktion - Hinweis auf eine bereits im Frühstadium der Tumorkrankheit erfolgende Sensibilisierung des Körpers gegen verfremdete körpereigene Proteinsubstanz (26c).

Die bei der Vermittlung entzündlicher Vorgänge auftretenden Mastzellen (51a) fanden wir vor allem im Frühstadium der Tumorkrankheit vermehrt; sie sind ebenfalls Bestandteil der hyperergischen Mesenchymreaktion (26c). Es ist unklar, warum die Häufigkeit der Gewebsmastzellenvermehrung im Stadium der Generalisation des Tumors deutlich abnimmt; vielleicht spielt hier eine zunehmende Immuninsuffizienz, wie sie im Rahmen des fortschreitenden Tumorprozesses diskutiert wird (27), eine Rolle. Obgleich abhängig von der Metastasierung, wenn auch wenig charakteristisch sind die klinischen Parameter unserer Vergleichsgruppen. Die große Zahl unauffälliger Befunde vor allem im Frühstadium ohne faßbare Metastasierung weist auf die geringe Bedeutung der Laboruntersuchung für die rechtzeitige

Erfassung eines Tumorleidens hin.

Erwartungsgemäß finden sich daher auffällige Veränderungen in den Werten der Blutuntersuchung und der Enzyme im Serum erst bei den fortgeschrittenen Fällen.

F. Zusammenfassung

Anhand der Knochenmarkbiopsien von 229 Karzinompatienten, eingeteilt nach Stadium und Ausbreitung des Tumors in drei Gruppen, wurden die Bedeutung der Beckenkammbiopsie für die Beurteilung einer Karzinomkrankheit, die Klinik und Histopathologie der Knochenmarkskarzinomatose und die Beziehungen zwischen Karzinom und Knochenmarkreaktion untersucht.

Die vergleichende Auswertung wurde durch die Einhaltung konstanter Biopsie- und Präparationsmethoden erleichtert. Die Auswertung selbst bestand in der Verschlüsselung klinischer und histologischer Parameter und deren Auswertung durch eine Datenverarbeitungsanlage.

Der hohe Wert der Beckenkammbiopsie für die Erkennung und Beurteilung der Karzinomkrankheit geht aus dem Vergleich mit anderen diagnostischen Methoden und dem großen Anteil Metastasen-positiver Befunde hervor.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Forderung anderer Autoren, die biopsische Untersuchung des Knochenmarks in die erste Reihe der diagnostischen Maßnahmen bei Tumorleiden zu stellen.

Die Zusammenstellung der Befunde von Blutbild und klinisch-chemischer Laboruntersuchung unserer Tumorpatienten zeigt zwar das wohlbekannte Spektrum der Veränderungen, weist jedoch zugleich auf die mangelnde Zuverlässigkeit und Spezifität dieser Methoden bei der Erkennung einer Tumorkrankheit hin. Ähnliches gilt für die Bewertung der Röntgenuntersuchung bei der Erkennung von Knochenmetastasen.

Die Untersuchung der Morphologie der Knochenmarkskarzinomatose macht die tiefgreifenden Veränderungen deutlich, denen das Knochenmark bei der Invasion maligner Zellen unterworfen ist. Durch Verknüpfung der morphologischen Erscheinungen der generalisierten Reaktion, der Randzone zwischen Knochenmarkparenchym und Tumordinfiltrat und des Metastasenstromas mit klinischen Parametern und durch

detaillierte Untersuchung der örtlichen Beziehungen der einzelnen histologischen Elemente konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

Das Knochenmark spiegelt bei lokalisiertem und ganz besonders bei generalisiertem Tumorleiden die Auseinandersetzung des Wirtsorganismus mit dem neoplastischen Prozess wider. Die den Charakter einer chronisch - hyperergischen Entzündung tragenden Phänomene sind zusammen mit degenerativen Veränderungen und Megakaryozytose unter dem Begriff der "Tumormyelopathie" bekannt; ihr regelmäßiges Auftreten auch bei anderen malignen Erkrankungen rechtfertigt ihre Einordnung als Syndrom in den Rahmen der unspezifischen Knochenmarkreaktionen.

Die Übergangszone vom Knochenmarkparenchym zum Tumorgewebe ist durch das Auftreten einer unspezifischen perifokalen Entzündung und von immunkompetenten Zellen charakterisiert. Wir fanden eine positive Beziehung zwischen der Ausprägung dieser Randreaktion und den Knochenumbauvorgängen in diesem Bereich - ein Hinweis auf die Mitbeteiligung des ortsständigen Mesenchyms bei der Reaktion auf die Markinfiltration. Daß bei fehlender Randreaktion die Generalisierung der Tumorkrankheit weiter fortgeschritten war, könnte als Argument für die Deutung der Randreaktion als Defensivmechanismus gelten.

Im Metastasenstroma selbst beherrschen Plasmazellen und Lymphozyten, Fibrose und Knochenumbau das Bild.

Für die Faser- und Knochenveränderungen konnten wir enge gegenseitige Beziehungen aufzeigen, deren pathogenetische Prinzipien humorale Einflüsse des Tumorstoffwechsels auf der einen Seite, entzündliche Vorgänge auf der anderen sein könnten. Auf die Analogie zum Myelofibrose- und Osteomyelose - Syndrom wird hingewiesen; möglicherweise wird hier ein allgemeines Reaktionsmuster des Knochenmarkmesenchyms bei neoplastischen Prozessen deutlich.

Im weiteren wurde ein Zusammenhang der Knochenstruktur mit der Dauer der Erkrankung herausgestellt: Ausgedehnter osteoblastischer Umbau ist mit langer, fehlender Umbau oder osteolytische Läsion mit kurzer Tumoranamnese verbunden.

Daneben wird auch ein Bezug zwischen Knochenbild und Primärtumor bzw. Karzinomtyp erkennbar: die als relativ langsam wachsend bekannten Prostatakarzinome zeigen eine besonders ausgedehnte und bizarre Knochenneubildung. Der Einfluss einer zytostatischen Therapie spiegelt sich möglicherweise in einer ausgeprägten Sklerosierung der Spongiosa innerhalb einer Metastase wider. Unsere Untersuchungen am Gefäßsystem innerhalb der Metastase tragen zur Kenntnis über den Metastasierungsvorgang im Knochenmark bei: die zuvor skizzierten morphologischen und funktionellen Verhältnisse lassen die Marksinus als wahrscheinlichen Ort der Invasion fremder Zellen ins Knochenmark erscheinen.

Noch wenig befriedigende Ergebnisse konnten bei der Untersuchung des Einflusses einer zytostatischen Therapie erzielt werden; dies ist in erster Linie auf die kleine Zahl therapierter Fälle und auf die unterschiedliche Therapieform zurückzuführen. Auf diesem Gebiet liegen sicher wichtige Ansatzpunkte für eine weitere systematische Analyse noch zu wenig bekannter Zusammenhänge.

Des weiteren konnte aus historischen Gründen nicht die Wertigkeit der szintigraphischen Methode bei der Erkennung von Knochenmetastasen im Vergleich zur Biopsie untersucht werden. Künftige geplante und kontrollierte Studien müssen hier noch Klarheit bei der Beurteilung und Wertung dieser einander sicher ergänzenden diagnostischen Methoden bringen.

Unsere in einer retrospektiven Studie gewonnenen Ergebnisse machen deutlich, welche wichtige Rolle das Knochenmark im Rahmen der Tumorkrankheit spielt. Von einer weiteren Erforschung, die sich der Vorteile der hier zugrundeliegenden histobioptischen Methodik bedient, sind noch wesentliche Beiträge zur Onkologie zu erwarten.

G. Literaturverzeichnis

1. ABRAMS, H.L., R.SPIRO, N.GOLDSTEIN, Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer, 3, 74-85, 1950.
2. ADOLPHS, H.D., Immunologische Faktoren beim Wachstum maligner Tumoren. Med.Welt, 71, 353-364, 1976.
3. AMUNDSON, M.A., J.A. SPITTELL, J.H. THOMPSON, et al., Hypercoagulability associated with malignant disease and with the postoperative state. Zit.nach: Heck, J., Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen. Dtsch.med.Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
4. ANGER, K., Möglichkeiten und Grenzen einer quantifizierenden Knochenszintigraphie. Med.Welt, 28, 61-67, 1977.
5. ASSMANN, H., Zum Verständnis der Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose. Virch.Arch.path.Anat., 188, 32-44, 1907.
6. AXHAUSEN, G., Histologische Studien über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Karzinom. Virch.Arch., 195, 358, 1909.
7. BAKER, L.H., V.K. VAITKEVICIUS, S.J. FIGIEL, Bony metastasis from adenocarcinoma of the colon. Am.J.Gastroent., 62, 139-144, 1974.
8. BARBER, H.R.K., S.C.SOMMERS, R.SNYDER, T.H.KWON, Histologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer. Am.J.Obstet.Gynecol., 121, 795-807, 1975.
9. BARGMANN, W., Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Thieme, 1977.
- 10a. BARTL, R., R.BURKHARDT, H.LENGSFELD, D.HUHN, Die Bedeutung der histologischen Knochenmarksbeurteilung bei Morbus Hodgkin. Klin.Wschr., 54, 1061-1075, 1976.
- 10b. BARTL, R., R.BURKHARDT, P.GIERSTER, P.SANDEL, A.FATEH-MOGHADAM, Significance of bone marrow biopsy in the diagnosis of Multiple Myeloma. 4th Meeting Intern.Soc.of Hematology, Europ.and Afric.Div., Istanbul, 1977.

11. BASU, T.K., D.DONALDSON, D.C.WILLIAMS, Urinary hydroxyproline and plasma mucoprotein as an indication of the presence of bone metastases. *Oncology*, 30, 197-203, 1974.
12. BAUER, K.H., Das Krebsproblem. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag, 1963 S.16-26.
13. BEK, V., Z.HERMANŠKA, J.KOLAR, J.ABRAHAMOVA, J.JAKOUBKOVA, Reaction of the skeleton and bone marrow to malignant tumours of the testis. Comparison and evaluation of results of strontium (85Sr) test and cytological findings from sternal punctates in 44 patients. *Neoplasma*, 20, 209-215, 1973.
14. BENNETT, A., A.M.MCDONALD, J.S.SIMPSON, J.F.STANFORD, Breast cancer, prostaglandins, and bone metastases. *Lancet*, 1, 1218-20, 1975.
15. BERG, J.W., Inflammation and prognosis in breast cancer. *Cancer*, 12, 714-720, 1959.
16. BERGER, H., A.RAVELLI, Beitrag zur Kenntnis der Knochenabsiedlung von Schilddrüsengewebe (zur Frage des metastasierenden Adenoms und der metastasierenden Struma). *Brun's Beitr.klin.Chir.*, 184, 341-351, 1952.
17. BIENENGRÄBER, A., B.ERNST, D.TESSMANN, Zur Theorie der Geschwulstmetastasierung. *Zbl.allg.Path.path.Anat.*, 107, 445-450, 1965.
18. BLUMER, H., A.ARONOFF, J.CHARTIER, L.SHAPIRO, Carcinoma of the stomach with myelosclerosis: presentation of a case and review of the literature. *Can.Med.Assoc.J.*, 84, 1254-58, 1961.
19. BOEMINGHAUS, F., G.WIENERT, Hypernephroide Nierenkarzinome. *Dtsch.med.Wschr.*, 97, 1035-1037, 1972.
20. BORAK, J., 1942, Zit.nach: DOMINOK, G.W., H.G.KNOCH, Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenkrankungen. Jena: VEB Gustav Fischer, 1971.
21. BOUSSER, J., D.CHRISTOL, Nécrose aiguë quasi généralisée de la moelle osseuse, d'origine métastatique. *Nouv.Rev.Fr.Hematol.*, 1, 363-364, 1961.
22. BRANEMARK, P.J., Vital microscopy of bone marrow in rabbit. *Supp 38, Scand.J.Chin.Lab.Invest.*, 11, 1, 1959.
23. BUCHER, O., Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Bern u.Stuttgart: Verlag H.Huber, 1965⁴

24. BÜLL, U., K.W.FREY, Nuklearmedizinische Methoden in der Diagnostik von Knochenerkrankungen. Internist, 16, 353-364, 1975.
25. BURKHARDT, H., R.WEPLER, F.BURKHARDT, K.ROMMEL, Diagnostik von Knochenmetastasen unter besonderer Berücksichtigung klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden. Med.Welt, 26, 1411-15, 1975.
- 26a. BURKHARDT, R., Die Myelotomie. Blut, 2, 267, 1956.
- 26b. BURKHARDT, R., Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark. Folia haematologica, Neue Folge, Bd. 9, 353-365, 1964.
- 26c. BURKHARDT, R., Die mesenchymale Knochenmarksreaktion bei hyperergischen Mesenchymkrankheiten. 1.Mitt. Klin.Wschr., 43, 1299-1311, 1965
2.Mitt. " " 44, 1-12, 1966.
- 26d. BURKHARDT, R., Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. 1. und 2. Mitteilung Blut, 13, 337, und Blut, 14, 30, 1966.
- 26e. BURKHARDT, R., Zytologie und Histologie des menschlichen Knochenmarkes. In: Das Knochenmark. Hrsg. von K.Betke u.P.Tosberg, Reihe Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 4, 11-29, München: J.F.Lehmanns Verlag, 1967.
- 26f. BURKHARDT, R., K.DEMMLER, Altersveränderungen von Knochenmark und Knochen. Z.Gerontol., 2, 263-276, 1969.
- 26g. BURKHARDT, R., P.GABEL, W.STICH, Serienschchnittmodell des menschlichen Knochenmarks. Blut, 18, 339-343, 1969.
- 26h. BURKHARDT, R., Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag, 1970.
- 26i. BURKHARDT, R., E.BEIL, Die diagnostische Aussage der Myelotomie. Klin.Wschr., 49, 422-26, 1971.
- 26k. BURKHARDT, R., Sternalpunktion oder Myelotomie? Dtsch.Ärzteblatt-Ärztl.Mitt., 70, 963-972, 1973.
- 26l. BURKHARDT, R., Wechselwirkungen zwischen Knochenmark und Knochen. Verh.Dtsch.Ges.Path., 58, 205-218, 1974.

- 26m. BURKHARDT, R., R. BARTL, E. BEIL, K. DEMMLER, E. HOFFMANN, A. KRONSEDER, Myelofibrosis-Osteosclerosis Syndrome. Review of literature and histomorphology. Dahlem Workshop on Myelofibrosis-Osteosclerosis-Syndrome, Berlin, 1974. Advances in the Biosciences 16, Pergamon Press, Vieweg.
- 26n. BURKHARDT, R., Iron overload of bone marrow and bone. Proceedings of the Third Workshop Conference Hoechst, Schloß Reinsberg, 1975, In: Excerpta medica, International Congress Series No. 366, Amsterdam, Oxford.
- 26o. BURKHARDT, R., Unspezifische histologische Veränderungen des Knochenmarks. Jahrestagung d. Österreichischen Gesellschaft f. Hämatologie, Feldkirch, 1976.
- 26p. BURKHARDT, R., Erkrankungen des Knochens. Ärztl. Praxis, 28, 2209-2212, 1976.
- 26q. BURKHARDT, R., Myelofibrose und Osteomyelosekrose. Der Prakt. Arzt, 9 - 1976, 1882 - 1910.
- 26r. BURKHARDT, R., Der Stellenwert von Knochenmarkszytologie und -histologie in der Diagnostik von Anämien. Med. Welt, 28, 767-771, 1977.
- 26s. BURKHARDT, R., R. BARTL, P. SANDEL, T. BINSACK, The generalized reaction of the bone marrow in neoplastic disorders. Vortrag 4th Meeting Intern. Soc. of Haematology, Europ. and Afric. Div., Istanbul, 1977.
- 26t. BURKHARDT, R., Tumorerfassung via Knochenmarkbefund. Ärztl. Praxis, 29, 1106, 1977.
27. BYERS, V. S., A. S. LEVIN, Tumor immunology. In: Fudenberg, H. H. et al. (Hrsg.), Basic and clinical immunology. Los Altos: Lange, 1976. S. 242-259.
28. CAIRNS, J., The cancer problem. Scientific American, 233, 64-78, 1975.
29. CHOMETTE, G., M. AURIOL, Y. PINAUDEAU, C. BROCHERIOU, Les métastases osseuses des tumeurs malignes. Bull. Cancer, 51, 181-202, 1964.
30. CHUA, D. T., W. ACKERMANN, R. J. VEENEMA, Bone marrow biopsy in patients with carcinoma of the prostate. J. Urol., 102, 602-606, 1969.

31. CONTRERAS, E., L.D. ELLIS, R.E. LEE, Value of the bone marrow biopsy in the diagnosis of metastatic carcinoma. Cancer (Philad.), 29, 778-783, 1972.
32. COTTIER, H., W. HESS, B. ROOS, P.A. GRETILLAT, Regeneration, Hyperplasie und Onkogenese der lymphoretikulären Organe.
Zit.nach: Sträuli, P., Neoplasien.
Im: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1973.
33. CRAIG, F.S., Metastatic and primary lesions of bone. Clin. Orthop. relat. Res., 73, 33-38, 1970.
34. CRISP, J., Random bone marrow biopsy in the staging of carcinoma of the prostate.
Br. J. Urol., 48, 265-267, 1976.
- 35a. DEMMLER, K., Die Histopathologie des Gefäßsystems im spongiösen Knochen: Ihre klinische und funktionelle Bedeutung bei Osteopathien und Myelopathien.
München. Habil.Schrift, 1974.
- 35b. DEMMLER, K., R. BURKHARDT, Milzgröße und Knochenmark-fibrose.
In: Lennert, K., D. Harms (Hrsg.), Die Milz.
Berlin, Heidelberg, New-York; Springer-Verlag, 1970.
36. DENARDO, G.L., The ⁸⁵Sr scintiscan in bone disease.
Ann. Int. Med., 65, 44-53, 1966.
37. DICK, H.J., H. J. SENN, Die Bedeutung von Knochenmarkspunktion und radiologischem Skelettstatus zum Nachweis ossärer Tumormetastasen.
Schweiz. med. Wschr., 104, 1275-80, 1974.
38. DIEBOLD, J., Intérêt de la biopsie médullaire en carcinologie; à propos de 65 observations.
Z. Krebsf., 78, 282-289, 1972.
39. DOMINOK, G.W., H.G. KNOCH, Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochenerkrankungen.
Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1971.
40. DUCHEK, M., G. LINDGARDH, N.-E. SATERBORG, B. WINBLAD, T. ANGSTRÖM, Bone marrow examination as a diagnostic tool in carcinoma of the prostate.
Int. Urol. Nephrol., 7, 59-64, 1975.
41. DUHAMEL, G., Histopathologie clinique de la moelle osseuse.
Paris: Masson & Cie., 1974, S. 201-214.
42. EDER, M., Pathologie des Wachstums und der Differenzierung. In: Eder, M., P. Gedigk (Hrsg.), Lehrbuch der Allg. Pathologie u. der Pathologischen Anatomie.
Berlin-Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1974.

43. ERF, L.A., P.A. HERBUT, Primary and secondary myelofibrosis (a clinical and pathological study of thirteen cases of fibrosis of the bone marrow).
Ann.Intern.Med., 21, 863-889, 1944.
44. FLETCHER, D.E., Skeletal involvement in carcinoma of the urinary bladder.
J.Fac.Radiol.(London), 6, 109-119, 1954.
45. FORSELL, J., Nephrogenous polycythaemia. 1958.
Zit.nach: Heck, J., Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen.
Dtsch.med.Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
46. FRIEDRICH, M., E.GERSTENBERG, W.KOCHANNEK, A.ROST, Analyse der Röntgenbildzeichen von osteoplastischen Metastasen und Ostitis deformans Paget.
Fortschr.Röntgenstr., 125, 404-413, 1976.
47. FRITSCH, H., E.FÖLSCH, P.PRINGS, H.WOHLBERG, Hämatologische Erkrankungen.
In: Schettler, G. (Hrsg.), Innere Medizin, Stuttgart: Thieme Verlag, 1976.
48. FROHMÜLLER, H., Hodentumoren.
Med.Klin., 68, 427-432, 1973.
- 49a. GALASKO, C.S., Skeletal metastases and mammary cancer.
Ann.R.Coll.Surg.Engl., 50, 3-28, 1972.
- 49b. GALASKO, C.S.B., Pathological fractures secondary to metastatic cancer.
J.R.Surg.Edinb., 19, 351-362, 1974.
- 49c. GALASKO, C.S.B., Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases.
Nature, 263, 507-508, 1976.
50. GASTPAR, H., Die Hemmung der "Cancer Cell Stickiness" durch Bencyclanhydrogenfumarat (Fludilat).
Fortschr.Med., 91, 1322-28, 1973.
- 51a. GEDIGK, P., Entzündung.
In: Eder, M., P.Gedigk (Hrsg.), Lehrbuch der Allg. Pathologie u.der Pathologischen Anatomie.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1974.
- 51b. GEDIGK, P., V.TOTOVIC, Zell-und Gewebsschäden.
In: Eder, M., P.Gedigk (Hrsg.), Lehrbuch der Allg. Pathologie u.der Pathologischen Anatomie.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1974.
52. GEORGII, A., K.F.VYKOUPIK, Unspecific mesenchymal reaction in bone marrow in patients with Hodgkin's disease.
In: Musshof, K. (Hrsg.), Diagnosis and therapy of malignant lymphoma.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1974 S.39-44.

53. GLÄSER, A. (Hrsg.), Onkologie.
Berlin: VEB Verlag Volk u. Gesundheit, 1975.
54. GOCIU, M., G. SEBAN-PIRIU, St. BERCEANU, Modifications
hématologiques au cours des métastases médullaires.
Rev. roum. med. intern., 6, 367-373, 1969.
55. GÖB, A., S. STOTZ, Der Kreuzschmerz - Differential-
diagnose und operative Behandlung.
Mchn. Med. Wschr., 116, 273-280, 1974.
56. GORDAN, G. S., T. J. CANTINO, L. EHRHARDT, et al.,
Osteolytic sterol in human breast cancer, 1966.
Zit. nach: Szymendera, J., Bone mineral metabolism
in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
57. GRÄBER, P., G. RUTISHAUSER, J. M. BAUMANN, Eine ver-
gleichende Bewertung von saurer Serumphosphatase,
konventioneller Röntgendiagnostik, Knochenbiopsie
und Sr⁸⁵-Szintigraphie als Methoden zum Nachweis
von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom.
Urologe, 10, 60-62, 1971.
58. GRÄNN, V., J. L. POOL, K. MAYER, Comparative study of
bone marrow aspiration and biopsy in patients with
neoplastic disease.
Cancer, 19, 1898-1900, 1966.
- 59a. HAAS, H. G., Knochenstoffwechsel- und Parathyreoidea-
Erkrankungen, 1966.
Zit. nach: Haas, H. G., Parathyreoidea.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart: Thieme-Verlag, 1973.
- 59b. HAAS, H. G., Skelett und Mineralstoffwechsel.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart: G. Thieme-Verlag, 1973.
60. HAGMANN, O. J., Häufigkeit und Lokalisation klinisch-
unbekannter maligner Tumoren im Autopsiegut.
Schweiz. med. Wschr., 99, 1213-1216, 1969.
- 61a. HANSEN, H. H., F. M. MUGGIA, Early detection of bone
marrow invasion in oat-cell carcinoma of the lung.
New Engl. J. Med., 284, 962-963, 1971.
- 61b. HANSEN, H. H., F. M. MUGGIA, O. S. SELAWRY, Bone marrow
examination in 100 consecutive patients with
bronchogenic carcinoma.
Lancet, August 1971, S. 443-445.
62. HARMER, C. L., J. E. BURNS, A. SAMS, M. SPITTLE,
The value of fluorine-18 for scanning bone tumours.
Clin. Radiol., 20, 204-212, 1969.

63. HARZMANN, R., R.SCHIARI, R.HÄSSLER, Ergebnisse der Sternalpunktion beim unbehandelten und östrogen-behandelten Prostatakarzinom.
Akt.Urol.7, 17, 1976.
zitiert nach Med.Welt, 27, 1976.
64. HASHIMOTO, M., Pathology of bone marrow.
Acta Haematol., 27, 193-216, 1962.
65. Heck, J., Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen.
Dtsch.med.Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
66. HEGGLIN, J., Chirurgische Untersuchung.
Stuttgart: G.Thieme-Verlag, 1976.
67. HEISS, H., Über Knochenmetastasen beim Kollumkarzinom.
Strahlentherapie, 101, 356-370, 1956.
68. HENNEKEUSER, H.H., R.FISCHER, Extramedulläre Blutbildung und leukämoide Reaktion bei bösartigen Tumoren.
Dtsch.med.Wschr., 92, 479-482, 1967.
69. HENNIG, A., Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
ZEISS-Werkzeitschrift, 6, 78-86, 1958.
70. HENON, P., C.MARSAN, J.GEROTA, M.ZITONNA, S.PALACIOS, Modifications de l'environnement médullaire au contact des métastases de cancers.
Sem.Hôp, Paris, 52, 695-700, 1976.
71. Hensler, L., Hohe Leukozytose durch Karzinom. 1953.
Zit.nach: Heck, J., Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen.
Dtsch.med.Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
72. HOFFMANN, B., Knochenmetastasen beim Harnblasenkarzinom.
Fortschr.Röntgenstr., 96, 427-436, 1962.
73. HOFFMANN-LA ROCHE AG, CEA"Roche"TEst. 1975.
74. HORNSTEIN, O.P., F.WEIDNER, Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der "Stromareaktion" beim malignen Melanom.
I. Vascularisation und Prognose.
Virch.Arch.Abt.A Path.Anat., 359, 67-76, 1973
II. Entzündliches Infiltrat und Prognose.
Virch.Arch.Abt.A Path.Anat., 359, 77-85, 1973.
75. HUSEMANN, B., H.BIESTER, Die Überlebenszeit bei der operativen Entfernung von Solitärmetastasen.
Dtsch.med.Wschr., 97, 1032-1034, 1972.
76. JOACHIM, H.L., The stromal reaction of tumors: An expression of immune surveillance.
J.Natl.Cancer Inst., 57, 465-475, 1976.

77. ITO, Y., S. OKUYAMA, M. SUZUKI, M. SAKURAI, T. SATO, H. TAKAGI, Bone marrow scintigraphy in the early diagnosis of experimental metastatic bone carcinoma. *Cancer*, 31, 1222-1230, 1973.
78. JAFFE, H. L., Tumours and tumorous conditions of the bones and joints. 1958.
Zit.nach: Galasko, C. S. B., Skeletal metastases and mammary cancer.
Ann. R. Coll. Surg. Engl., 50, 3-28, 1972.
79. JOHNSTON, A. D., Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin. Orthop. relat. Res.*, 73, 8-32, 1970.
80. JONSSON, U., R. W. RUNDLES, Tumor metastases in bone marrow.
Blood, 6, 16-25, 1951.
81. KAISER, P., H. CZITOWER, Frühdiagnose von Skelettmetastasen durch ungezielte Beckenkambibiopsie. *Mchn. med. Wschr.*, 112, 1466-1469, 1970.
82. KARK, W., A synopsis of cancer. Genesis and biology. Bristol: John Wright+Sons LTD, 1966.
83. KRONSEDER, A., Das Verhalten von Megakaryozyten im menschlichen Knochenmark unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Inaugural-Dissertation, München 1973.
84. KUBANEK, B., Anämie bei Infekt, Entzündung und Tumor und ihr Entstehungsmechanismus.
Med. Welt, 28, 757-759, 1977.
85. KUGELMEIER, L. M., Leukämoide Reaktion bei Carcinom. 1935.
Zit.nach: Heck, J., Hämatologische Befunde bei metastasierenden Malignomen.
Dtsch. med. Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
86. LAKE-LEWIN, D., C. K. TANG, G. F. GRAY, Metastatic tumor in bone marrow biopsy.
New York St. J. Med., 75, 1008-11, 1975.
- 87a. LANDYS, K., U. STENRAM, Bone marrow biopsy of the posterior iliac crest with Gidlund's instrument in malignant diseases.
Scand. J. Haematol., 15, 104-8, 1975.
- 87b. LANDYS, K., The diagnostic value of bone marrow biopsy in breast cancer.
Göteborg, 1977.
88. LAUBMANN, W., Beitrag zur osteoplastischen Carcinose. *Virch. Arch. path. Anat.*, 285, 168-182, 1932.
89. LEGGE, D. A., W. N. TAUXE, D. G. PUGH, D. C. UTZ, Radioisotope scanning of metastatic lesions of bone. *Mayo Clin. Proc.*, 45, 755-761, 1970.

90. LENNERT, K., Zur Praxis der pathologisch-anatomischen Knochenmarksuntersuchung.
Frankf.Z.Path., 63, 267-299, 1952.
91. LICHTENSTEIN, L., Bone tumors.
Saint Louis: The C.V.Mosby Company, 1965.
92. LISSNER, J., M.KESSLER, Ärztliche Überlegungen bei der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms.
Mchn.med.Wschr., 117, 1233-38, 1975.
93. MAASSEN, W., Operabilitätskriterien bei Bronchialkarzinom.
Klinikarzt, 5, 260-262, 1976.
94. MARCHAL, G., G.DUHAMEL, Les nécroses de la moelle osseuse.
Sem.Hôp.Paris, 42, 488-493, 1966.
95. MARX, R., Wichtige klinisch-hämostaseologische Phänomene bei Malignomen.
In: Gastpar, H. (Hrsg.), Onkohämostaseologie.
Stuttgart: F.K.Schattauer-Verlag, 1976.
96. MAYR, A.C., H.J.DICK, G.A.NAGEL, H.J.SENN, Thrombozytose bei malignen Tumoren.
Schweiz.med.Wschr., 103, 1626-29, 1973.
97. MENDE, S., H.GRUNDIES, K.MALL, C.SCHAUENBURG, M.VOGEL, Mikroangiopathische hämolytische Anämie und Verbrauchskoagulopathie bei metastasierendem Magenkarzinom.
Münch.med.Wschr., 118, 303-306, 1976.
98. MILCH, R.A., G.W.CHANGUS, Response of bone to tumor invasion.
Cancer, 9, 340-351, 1956.
99. MUGGIA, F.M., H.H.HANSEN, Osteoblastic metastases in small-cell (oat-cell) carcinoma of the lung.
Cancer, 30, 801-805, 1972.
100. MUNDY, G.R., L.G.RAISZ, R.A.COOPER, et al., Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma.
N.Engl.J.Med., 291, 1041-1046, 1974.
101. MYRHE, J., E.B.FLINK, Myelofibrosis and generalized osteosclerosis secondary to carcinoma of the prostate.
J.Urol., 62, 178-184, 1949.
102. NELSON, C.M., D.L.BOATMAN, R.H.FLOCKS, Bone marrow examination in carcinoma of the prostate.
J.Urol., 109, 667-670, 1973.
103. O'CROWLEY, C.R., M.TRUBEK, H.H.GOLDSTEIN, Osseus metastasis in carcinoma of the prostate.
J.Urol., 26, 665-680, 1931.

104. OESER, H., Isotope in der Tumordiagnostik.
Med.Klin., 67, 730-731, 1972.
(Beitrag im Kongreßbericht der 78. Tagung der
Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin,
Wiesbaden, 1972)
105. O'MARA, R.E., Bone scanning in osseus metastatic
disease.
J.A.M.A., 229, 1915-1917, 1974.
106. PILLERS, E.M.K., J.MARKS, J.S.MITCHELL, The bone
marrow in malignant disease.
Brit.J.Cancer, 10, 458-471, 1956.
107. PITTMAN, G., K.S.K.TUNG, G.C.HOFFMAN, Metastatic
cells in bone marrow. Study of 83 cases.
Cleveland Clinic Quarterly, 38, 55-64, 1971.
108. POMPECKI, R., G.SCHRÖDER, M.GARBRECHT, H.FRAHM,
Carcinoembryonales Antigen (CEA) im Plasma bei
Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom
unter endokriner und zytostatischer Therapie.
Dtsch.med.Wschr., 103, 620-622, 1978.
109. PRÄUER, H.W., J.RASTETTER, E.SAUER, B.ULTSCH,
Ergebnisse der ungezielten Beckenkamm-Biopsie
bei Patienten mit Bronchus-Karzinom.
Münch.med.Wschr., 117, 1821-24, 1975.
110. PRIBILLA, P.W., Tumoranämien.
Schweiz.med.Wschr., 101, 461-466, 1971.
111. RABL, R., Die Problematik der Metastasenlehre.
Materia Medica Nordmark, 21, 560-571, 1969.
112. RANDALL, R.E.jr., D.S.LIRENMAN, Hypocalcemia
and hypophosphatemia accompanying osteoblastic
metastases. 1964.
Zit.nach: Szymendera, J., Bone mineral meta-
bolism in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
113. RAPPAPORT, H., Tumors of the hematopoietic system.
In: Atlas of tumor pathology, Section III, Fasc.8
Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
114. RAUBER, G., F.STREIFF, M.POISSONNET, Considérations
sur les métastases osseuses révélées par la
biopsie de moelle.
Ann.Méd.Nancy, 11, 116-123, 1963.
115. RAVAUULT, P., E.LEJEUNE, M.BOUVIER, J.TOURNIAIRE,
J.-N.BERTRAND, Considérations sur le cancer
secondaire des os.
Rev.Rhumat., 31, 486-493, 1964.
116. RECKLINGHAUSEN, F.v., Die fibröse oder deformierende
Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische
Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Zbl.Path., 3, 824-826, 1892.

117. REITER, W., Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark. Inaug.Dissertation, München, 1973.
118. REMMELE, W., L.D.LEDER, Blut und Knochenmark. In: Doerr, W. (Hrsg.), Organpathologie. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1974, Bd.1.
119. RICK, W., Klinische Chemie und Mikroskopie. Berlin; Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1974.
120. ROHR, K., Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: G.Thieme-Verlag, 1960³.
121. RUNDLES, R.W., U.JONSSON, Metastases in bone marrow and myelophthisic anemia from carcinoma of the prostate. Am.J.Med.Sci., 218, 241-250, 1949.
122. RUTISHAUSER, E., A.ROHNER, D.HELD, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark. Virch.Arch.path.Anat., 333, 101-118, 1960.
123. RUTISHAUSER, G., Frühzeitiger Metastasen-Nachweis beim Prostatakarzinom. Dtsch.med.Wschr., 97, 1304-1305, 1972.
124. SACHS, L., Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1969.
- 125a. SANDRITTER, W., G.BENEKE, Allgemeine Pathologie. Stuttgart: F.K.Schattauer-Verlag, 1974.
- 125b. SANDRITTER, W., Histopathologie. Stuttgart-New York: F.K.Schattauer-Verlag, 1975.
126. SAUER, R., H.HARTWEG, R.FRIDRICH, Zur Diagnostik klinisch okkultter Skelettmetastasen bei Therapiebeginn des Mammakarzinoms. Schweiz.med.Wschr., 104, 1942-1946, 1974.
127. SCHINZ, H.R., E.UEHLINGER, Das Hypernephrom und seine Knochenmetastasierung. Acta Radiol., 14, 56-73, 1933.
128. SCHMÄHL, D., Die Metastasierung der Tumoren und ihre Beeinflussung. Med.Welt, Heft 11 (1964), S.544.
129. SCHMORL, G., 1908. Zit.nach: Weese, K., Zur Genese der Knochenbildung in den Knochenmetastasen der Carcinome. Virch.Archiv,path.Anat., 329, 1-12, 1956.

130. SCHNEIDER, D., H. SCHWENKE, Knochenbiopsie.
In: Arbeitsmethoden der Inneren Medizin, Bd. IV,
Mikroskopische Untersuchungen u. Arbeitsmethoden
auf verschiedenen Spezialgebieten, 1. Lieferung,
Methoden der Gerinnungsdiagnostik sowie des Blut-
spende- u. Transfusionswesens. Hrsg. R. Emmerich.
Jena: VEB G. Fischer Verlag, 1976, S. 321-394.
131. SCHOBINGER, R., The arteriographic picture of
metastatic bone disease.
Cancer, 11, 1264-1268, 1958.
132. SHACKMAN, R., C. V. HARRISON, Occult bone metastases.
Brit. J. Surg., 35, 385-389, 1948.
133. SHERWOOD, L. M., G. P. MAYER, C. F. RAMBERG, et al.,
The relative importance of calcium and phosphate
in the secretion of parathyroid hormone. 1967.
Zit. nach: Szymendera, J., Bone mineral metabolism
in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
134. SJÖGREN, U., L. BRANDT, Erythropoiesis in patients
with bone marrow metastases.
Acta med. scand., 195, 325-328, 1974.
135. SKLAROFF, D. M., N. D. CHARKES, Bone metastases from
breast cancer at the time of radical mastectomy.
Surg. Gynec. Obstet., 127, 763-768, 1968.
136. SLAGER, U. T., E. B. REILLY, Value of examining bone
marrow in diagnosing malignancy.
Cancer, 20, 1215-1220, 1967.
137. SPENCER, R., R. HERBERT, W. A. LITTLE, Bone scanning
with ⁸⁵Sr, ^{87m}Sr and ¹⁸F.
Br. J. Radiol., 40, 641-654, 1967.
138. STENDER, H.-St., H. HUNDESHAGEN, J. KAHLSTORF,
Wertigkeit der Röntgendiagnostik und Nuklear-
medizin bei Knochen- und Gelenkerkrankungen.
Beiheft Fortschr. Röntgenstr.
Stuttgart: Thieme-Verlag, 1974; S. 88-89.
- 139a. STRÁULI, P., Bedingungen der Entwicklung und Implan-
tation der metastatischen Tumorzellen.
In: Krebsmetastasierung auf dem Blutwege;
Symposion 1963, Genf.
Basel/Stuttgart: Schwabe+Co., 1964, S. 75-91.
- 139b. STRÁULI, P., Neoplasien.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Patho-
physiologie.
Stuttgart: Thieme-Verlag, 1973. S. 1006-1017.
140. SUTHERLAND, C. G., F. H. DECKER, E. I. L. CILLEY,
Metastatic malignant lesions in bone.
Am. J. Cancer, 16, 1457-1488, 1932.

141. SZYMENDERA, J., Bone mineral metabolism in cancer.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1970.
142. TAKAHASHI, K., Squamous cell carcinoma of the
esophagus.
Cancer, 14, 921-933, 1961.
143. TASHJIAN, A.H., L.LEVINE, P.L.MUNSON,
Immunochemical identification of parathyroid
hormone in non-parathyroid neoplasms associated
with hypercalcaemia. 1964.
Zit.nach: Szymendera, J., Bone mineral metabolism
in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
144. THOMAS, A.N., H.F.LOKEN, G.S.GORDAN, et al.,
Hypercalcemia of metastatic breast cancer, 1960.
Zit.nach: Szymendera, J., Bone mineral metabolism
in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
145. THOMAS, C., Chr.FERTL, Unbekannte metastasierende
Primärtumoren.
Med.Klin., 72, 1257-1262, 1977.
146. TURNER und JAFFE, 1940.
Zit.nach: Dominok, G.W. und H.-G. Knoch,
Knochengeschwülste und geschwulstähnliche Knochen-
erkrankungen.
Jena: VEB Gustav Fischer-Verlag, 1971.
147. UTZ, D.C., M.M.WARREN, J.A.GREGG, et al.,
Reversible hepatic dysfunction associated with
hypernephroma.
Zit.nach: Heck, J., Hämatologische Befunde bei
metastasierenden Malignomen.
Dtsch.med.Wschr., 99, 2530-2535, 1974.
148. VAHLENSIECK, W., L.WEISSBACH, Hoden-Tumoren.
Fortschr.Med., 91, 667-670, 1973.
149. VOSS, A.-C., P.WÖLLGENS, D.KLÖCKNER, Das hyper-
nephroide Karzinom.
Strahlentherapie, 147, 447-458, 1974.
150. WALTHER, H.E., Krebsmetastasen.
Basel: Schwabe, 1948.
151. WEESE, K., Zur Genese der Knochenbildung in den
Knochenmetastasen der Karzinome.
Virch.Arch.path.Anat., 329, 1-12, 1956.
152. WERNER, W., A.R.KRAUSE, Die Gewebsmastzellen im
menschlichen Knochenmark.
Frankf.Z.Path., 74, 651-658, 1965.

153. WOODARD, H.Q., Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone. 1953.
Zit.nach: Szymendera, J., Bone mineral metabolism in cancer.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970.
154. WUHRMANN, F., H. MÄRKI, Dysproteinämien und Para-proteinämien. 1963.
Zit.nach: Sträuli, P., Neoplasien.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.), Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart: Thieme-Verlag, 1973.
155. ZINSER, H.K., Mammakarzinom.
Stuttgart: Thieme-Verlag, 1972.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und sehr wertvollen Diskussionen.

Weiterhin schulde ich großen Dank Herrn Dr. R. Bartl für die konstruktive Beratung und Herrn P. Sandel für die Datenaufbereitung und die statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 28. August 1953 wurde ich, Thomas Binsack, als erster Sohn des Bankangestellten Johann Binsack und seiner Ehefrau Maria, geb. Roth, in München geboren. Wie meinen jüngeren Bruder ließen mich meine Eltern auf das römisch-katholische Bekenntnis taufen.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in München. Anschließend trat ich in das humanistische Theresien-gymnasium mit neusprachlichem Zweig in München ein, wo ich nach Besuch von neun Klassen im Sommer 1972 die Reifeprüfung bestand.

Meine Studienzeit begann ich als Stipendiat nach dem Bayerischen Begabtenförderungsgesetz im Wintersemester 1972/73 an der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität mit dem Studium der Humanmedizin. Nach vier Semestern legte ich im Sommer 1974 die Ärztliche Vorprüfung nach der Approbationsordnung für Ärzte ab, nach weiteren zwei Semestern den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im März 1978 den Zweiten Abschnitt und im April 1979 den letzten Abschnitt.

Die Approbation als Arzt erfolgte am 8. Mai 1979.



